



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN NIÑOS, INFLUENCIA DEL AGENTE ANESTÉSICO

TESIS DOCTORAL

ELENA FERNÁNDEZ DUEÑAS

JUNIO, 2017





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN NIÑOS,
INFLUENCIA DEL AGENTE ANESTÉSICO**

TESIS DOCTORAL

ELENA FERNÁNDEZ DUEÑAS

DIRECTORES:

DR. PASCUAL SANABRIA CARRETERO

DR. LEOPOLDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

MADRID, 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

El **Dr. LEOPOLDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ**, profesor asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid y facultativo especialista de área del servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, y el **Dr. PASCUAL SANABRIA CARRETERO**, facultativo especialista de área del servicio de Anestesiología Infantil y Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos del Hospital Universitario La Paz de Madrid, como Codirectores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “**Agitación postoperatoria en niños, influencia del agente anestésico**” realizado por Doña **ELENA FERNÁNDEZ DUEÑAS** reúne las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para ser presentado y defendido para optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid, a 23 de Junio de dos mil diecisiete.

Fdo. Dr. Leopoldo Martínez Martínez

Fdo. Dr. Pascual Sanabria Carretero

A mi familia y a Juan

A mi prima Cristina

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que con su colaboración, han hecho posible la realización de esta tesis doctoral, fruto del esfuerzo de dos años de trabajo.

Quiero agradecer especialmente a mis dos directores, sin cuya ayuda este proyecto no habría sido posible. Al Dr. Pascual Sanabria Carretero, por su dedicación, su continua motivación, su tiempo y su apoyo incondicional, y al Dr. Leopoldo Martínez Martínez, por su disponibilidad, su ayuda y por facilitarme la realización de este trabajo.

A mi familia, a mis padres, sin los cuales hubiese sido muy difícil llevar adelante este trabajo; a Juan, por su cariño, su ayuda y su paciencia; a mi hermana Ana y a Ian por ayudarme a corregirlo y maquetararlo.

Al Dr. Francisco Reinoso Barbero por su inestimable ayuda y su estímulo para la realización de este estudio.

A mis compañeros del servicio de Anestesia Infantil del HULP, sin cuyo apoyo hubiese sido imposible llevar a cabo este proyecto de investigación, en especial a Santi, Lina, Gemma, Ana L.H., Pilar M., Raquel P., Mercedes, Marta, Iván, Emilio y Ana O.

A las enfermeras de la URPA, en especial a Guadalupe Díez, por su paciencia en la evaluación del despertar de los niños a pesar de la carga de trabajo diaria, y el cariño que les profesa a todos.

A la Dra. Hoi Tong, de la Unidad Central de Investigación Clínica del HULP, por su ayuda para poner en marcha este proyecto, con todos los trámites que ello conlleva.

Por último, quiero dar las gracias a los pacientes y a sus familias que han participado y colaborado en este trabajo de forma desinteresada.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS	19
RESUMEN	21
1 INTRODUCCIÓN	27
1.1 Procedimientos anestésicos en niños.....	29
1.2 La anestesia inhalatoria	33
1.2.1 Sevoflurano	35
1.2.2 Desflurano	38
1.3 La agitación postoperatoria	40
1.3.1 Definición.....	40
1.3.2 Fisiopatología.....	42
1.3.3 Factores de riesgo.....	45
1.3.4 Diagnóstico y escalas de valoración	50
1.3.5 Prevención.....	52
1.3.5.1 Estrategias farmacológicas	53
1.3.5.2 Estrategias no farmacológicas	57
1.3.6 Tratamiento	58
1.4 Cambios de comportamiento postoperatorios	59
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
2.1 Hipótesis.....	65
2.2 Objetivo general	65
2.3 Objetivos específicos.....	65
3 MATERIAL Y MÉTODOS	67
3.1 Diseño del estudio	69
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	69
3.3 Procedimiento anestésico	70
3.4 Variables.....	80
3.5 Metodología estadística.....	81
4 RESULTADOS	85
4.1 Análisis descriptivo	87
4.1.1 Datos generales	87
4.1.1.1 Datos demográficos	87
4.1.1.2 Procedimientos quirúrgicos	88

4.1.1.3	Datos clínicos	88
4.2	Resultados	90
4.2.1	Incidencia de la AP	90
4.2.2	Intensidad de la AP	91
4.2.3	Análisis de la influencia del agente anestésico inhalatorio, el propofol y el midazolam en la incidencia e intensidad de AP	92
4.2.3.1	Incidencia de la AP	94
4.2.3.2	Intensidad de la AP	95
4.2.4	Efecto del agente anestésico en las características de la AP	96
4.2.5	Análisis de otras diferencias entre desflurano y sevoflurano	99
4.2.6	Factores de riesgo de la AP	100
4.2.7	Análisis de la relación entre periodos de desarrollo y la AP	102
4.2.8	Relación de la ansiedad preoperatoria con la AP	105
4.2.9	Consecuencias de la AP en la URPA	107
4.2.10	Análisis de la relación entre los cambios de comportamiento tardíos y otras variables clínicas perioperatorias	109
4.2.11	Eventos adversos	110
4.2.11.1	Eventos adversos intraoperatorios	110
4.2.11.2	Eventos adversos postoperatorios	112
4.2.12	Encuesta de satisfacción	113
5	DISCUSIÓN	117
5.1	Factores que influyen en la AP	119
5.2	Repercusiones de la AP	127
5.3	Discusión del método	130
6	CONCLUSIONES	135
7	BIBLIOGRAFÍA	139
8	ANEXOS	157
	ANEXO I. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)	159
	ANEXO II. Resolución de la AEMPS	161
	ANEXO III. Cuaderno de recogida de datos (CRD)	165
	ANEXO IV. Hoja de información para padres	177
	ANEXO V. Hoja de información para el menor maduro	183

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Procedimientos anestésicos realizados en 2016 en el HULP y estimación de porcentajes realizados en régimen ambulatorio.....	29
Tabla 2. Lista de fármacos anestésicos afectados por la alerta de seguridad de la FDA ¹⁶	32
Tabla 3. Valores de la concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano en función de la edad y de la mezcla de inhalación ²²	35
Tabla 4. Coeficientes de partición sangre/gas y tejido/gas ²⁴	37
Tabla 5. Valores de la concentración alveolar mínima (CAM) del desflurano en función de la edad y de la mezcla de inhalación ²⁶	38
Tabla 6. Resultados del meta-análisis de la AP entre anestesia con desflurano y sevoflurano en niños (<i>Lim et al.</i> ⁵⁹)	47
Tabla 7. Escala PAED ²	51
Tabla 8. Clasificación del estado físico del paciente según la escala ASA.....	70
Tabla 9. Escala de ansiedad preoperatoria de Yale modificada (YPAS-m) en niños antes de pasar a quirófano ¹²⁸	74
Tabla 10. Comportamiento del niño durante la separación de los padres e inducción anestésica	76
Tabla 11. Tamaños de mascarillas laríngeas en función del peso del paciente.....	76
Tabla 12. Puntuación de la escala PAED ² a los 5 y 15 min de estancia en URPA	76
Tabla 13. Escala FLACC (<i>Face, Legs, Activity, Cry, Consability</i>) de dolor para niños no colaboradores ¹²⁹	77
Tabla 14. Escala de Aldrete modificada ¹³¹	78
Tabla 15. Escala de cambios de comportamiento PHBQ (<i>Post Hospital Behavior Questionnaire</i>) ¹¹⁸	79
Tabla 16. Encuesta de satisfacción	79
Tabla 17. Características demográficas	87
Tabla 18. Datos clínicos	89
Tabla 19. Incidencia de AP	90
Tabla 20. Efecto del agente inhalatorio en la incidencia e intensidad de AP e influencia de la edad	93
Tabla 21. Efecto de la combinación de fármacos en la incidencia de la AP global. Evaluación del efecto del agente inhalatorio, del midazolam y del propofol.....	95

Tabla 22. Efecto de la combinación de fármacos en la intensidad de la AP a los 5 min de estancia en la URPA. Evaluación del efecto del agente inhalatorio, del midazolam y del propofol.	96
Tabla 23. Porcentaje de pacientes según el valor de puntuación en la escala PAED de los ítems 1, 2, 3, 4 y 5 en función del agente anestésico	98
Tabla 24. Diferencias entre el grupo SEVO y grupo DES	100
Tabla 25. Parámetros del modelo multivariante de tipo regresión logística para predecir el tener o no tener AP en global	101
Tabla 26. Incidencia e intensidad de AP a los 5 y 15 min según los periodos de desarrollo de los pacientes.	103
Tabla 27. Porcentaje y número de pacientes con AP en global según si han tenido o no ansiedad preoperatoria.....	105
Tabla 28. Valor medio de la escala de ansiedad preoperatoria según la necesidad de administración de medicación para la AP	106
Tabla 29. Consecuencias de la AP en la URPA	108
Tabla 30. Tipos de cambios de comportamiento tardíos	109
Tabla 31. Relación entre cambios de comportamiento tardíos y otras variables perioperatorias	110
Tabla 32. Eventos adversos intraoperatorios	111
Tabla 33. Eventos adversos postoperatorios	113
Tabla 34. Nivel de satisfacción paterna con el proceso.....	114
Tabla 35. Aspectos negativos resaltados por los padres sobre el proceso.....	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia de los anestésicos inhalatorios (<i>Delgado-Herrera et al.</i> ²⁰).....	34
Figura 2. Cinética de los gases anestésicos por inhalación administrados en circuito abierto a 0.5 CAM: evolución de su concentración alveolar en relación con la concentración inspiratoria (<i>Brunton et al.</i> ²³).....	36
Figura 3. Asociación entre metabolitos cerebrales y puntuación en la escala PAED (<i>Jacob et al.</i> ³⁸).....	44
Figura 4. Diagrama de los grados de agitación según la escala PAED.....	51
Figura 5. Curva Característica Operativa del Receptor (ROC) para la sensibilidad y 1-especificidad para las puntuaciones en la escala PAED (<i>Sikich et al.</i> ²).....	52
Figura 6. Circuito de anestesia tipo C de <i>Mapleson</i> y sistema extractor de gases conectado mediante un adaptador a la válvula limitadora de presión (APL) ¹²⁷ empleados en el estudio.....	72
Figura 7. Escala FPS (<i>Faces Pain Scale</i>) de dolor para niños colaboradores ¹³⁰	77
Figura 8. Procedimientos quirúrgicos (porcentajes y número de pacientes).....	88
Figura 9. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP global, AP a los 5 y 15 minutos de estancia en la URPA.	90
Figura 10. Representación gráfica de los valores medios de intensidad de AP a los 5 y a los 15 minutos.....	91
Figura 11. Representación gráfica de los porcentajes de pacientes para cada puntuación de la escala PAED a los 5 y 15 minutos.....	92
Figura 12. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según las puntuaciones de los ítems 1, 2, 3, 4 y 5 de la escala PAED a los 5 minutos en función del agente anestésico.....	98
Figura 13. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP a los 5 y 15 minutos según el periodo de desarrollo de los pacientes.....	103
Figura 14. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según la intensidad de la AP a los 5 minutos en función del periodo de desarrollo de los pacientes.....	104
Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según la intensidad de la AP a los 15 minutos en función del periodo de desarrollo de los pacientes.	104
Figura 16. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP en global según si han tenido o no ansiedad preoperatoria.	105

Figura 17. Representación de la puntuación de la escala de ansiedad preoperatoria en función de si los pacientes han recibido o no medicación para la AP.....	106
Figura 18. Representación de la puntuación de la escala de ansiedad preoperatoria en función de si los pacientes han recibido o no medicación analgésica en la URPA.....	107
Figura 19. Representación gráfica del valor medio del tiempo de estancia en la URPA de los pacientes con AP y sin AP a los 5 (A) y 15 (B) minutos.....	108
Figura 20. Porcentaje de eventos adversos intraoperatorios	112
Figura 21. Porcentajes de eventos adversos postoperatorios.....	113

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

AP:	Agitación postoperatoria
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIC:	<i>Akaike's Information Criterion</i>
ANRI	Servicio de Anestesia y Reanimación Infantil del HULP
ASA:	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS:	Índice biespectral
CAM:	Concentración alveolar mínima
CEIC:	Comité de Ética e Investigación Clínica
CMA:	Cirugía mayor ambulatoria
Cms:	Centímetros
CRD:	Cuaderno de recogida de datos
CRF:	Capacidad residual funcional
DES:	Desflurano
ECG:	Electrocardiograma
EE:	Error estándar
EEG:	Electroencefalograma
Escala FPS-R:	<i>Faces Pain Scale-Revised</i>
Escala FLAC:	<i>Face, Legs, Activity, Cry, Consability</i>
Escala m-YPAS:	<i>modified Yale Preoperative Anxiety Score</i>
Escala PHBQ:	<i>Post Hospital Behavior Questionnaire</i>
F_A:	Fracción alveolar
F_I:	Fracción inspiratoria
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
H:	Horas
HULP:	Hospital Universitario La Paz
IMC:	Índice de masa corporal
iv:	Intravenoso
Kg:	Kilogramo
Mcg:	Microgramo
Mg:	Miligramo
ml:	Mililitros
MDZ:	Midazolam

mM:	Milimol
N₂O:	Óxido nitroso
O₂:	Oxígeno
OR:	Odds Ratio
PAED:	<i>Post-anesthesia emergence delirium scale</i>
PANI:	Presión arterial no invasiva
PIC:	Presión intracraneal
PROP:	Propofol
RMN:	Resonancia magnética nuclear
ROC:	Característica Operativa del Receptor
RR:	Riesgo relativo
SAOS:	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SEDAR:	Sociedad Española de Anestesia y Reanimación
SNC:	Sistema nervioso central
TAC:	Tomografía axial computarizada
SEVO:	Sevoflurano
SpO₂:	Saturación periférica de oxígeno
TIVA:	<i>Total Intravenous Anesthesia</i>
UCICEC:	Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
URPA:	Unidad de Recuperación Postanestésica
Vol:	Volumen
Vs:	Versus

RESUMEN

RESUMEN

La agitación postoperatoria (AP) se ha descrito como una alteración mental durante la recuperación de la anestesia general consistente en alucinaciones, llanto incontrolable, confusión, intranquilidad y movimientos físicos involuntarios¹. Es más frecuente en niños, y generalmente es un fenómeno autolimitado. A pesar de ello, es considerada como una complicación importante por su alta incidencia (10-50%, y hasta un 80% según algunas series)^{2,3}, por el riesgo que tienen estos pacientes de autolesionarse, y las repercusiones que puede tener en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA).

Hay diferencias en la literatura en cuanto a la incidencia de AP, y la etiología tampoco está clara. Influyen factores relacionados con el paciente, el procedimiento quirúrgico, el anestésico y la medicación concomitante utilizada⁴. Se desconocen también las implicaciones psicológicas de la AP en niños, algunos estudios sugieren que estos niños tienen mayor riesgo de desarrollar comportamientos negativos en el postoperatorio⁵.

Nuestro propósito ha sido analizar la incidencia de AP, mediante la escala *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale* (PAED), en pacientes pediátricos sometidos a anestesia con sevoflurano o desflurano para procedimientos de cirugía mayor ambulatoria (CMA), la influencia del agente anestésico utilizado y otros factores de riesgo asociados, así como sus consecuencias. También se analizaron los posibles cambios de comportamiento que podían desarrollar estos pacientes en el postoperatorio.

Con este objetivo, tras aceptación por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz HULP, se ha realizado un ensayo clínico randomizado. Un total de 200 pacientes fueron aleatorizados a recibir anestesia con sevoflurano o desflurano. Además, 71 pacientes fueron premedicados con midazolam y a 78 pacientes se les suministró una dosis de propofol.

Los datos obtenidos confirman una incidencia de AP global en nuestro estudio de 21.30%. La incidencia e intensidad de AP disminuyen con el tiempo, reduciéndose a la mitad pasados 15 min tras el despertar de la anestesia. Los principales factores de riesgo encontrados han sido: la edad menor a 5 años (a medida que aumenta la edad 1 año se reduce la probabilidad de tener AP un 41%), el dolor postoperatorio, y la ansiedad

preoperatoria; destacamos el efecto protector de una dosis de propofol durante la inducción anestésica, pues reduce la incidencia y la intensidad de la AP. El desflurano disminuye la incidencia de AP frente al sevoflurano, pero no de forma significativa. Sin embargo, la AP producida por el desflurano es cualitativamente distinta a la del sevoflurano. El tiempo de despertar fue menor con desflurano que con sevoflurano. En nuestro estudio, la AP no afectó al tiempo de estancia en la URPA, si bien estos pacientes tuvieron consecuencias (pérdida de vía venosa, etc.) y algunos precisaron terapia farmacológica para su control. Por último, un 22% de los pacientes presentaron cambios de comportamiento tardíos, cambios que no estaban relacionados con la AP.

Para reducir la incidencia de este efecto adverso es necesario identificar los pacientes en riesgo y adoptar medidas preventivas, como reducir la ansiedad preoperatoria, eliminar el dolor postoperatorio, y administrar una dosis intraoperatoria de propofol.

ABSTRACT

Emergence Agitation (EA) is described in the literature as a mental disturbance during recovery from general anesthesia consisting of hallucinations, delusions and confusion, manifested by inconsolable crying, restlessness and involuntary physical activity¹. It is more frequent in children with a generally limited duration and a spontaneous recovery. In pediatric anesthesia EA is considered an important complication due to its high incidence (it ranges from 10 to 50%, but may be as high as 80%)^{2,3}.

The difficulty with establishing EA etiology explains the major variation in the incidence reported in the literature^{2,3}. Many factors have been suggested to play a potential role in the initiation of EA, including factors related to anesthesia, surgery, the patient, and adjunct medication⁴. Psychological implications of EA in children are not fully known but some studies suggest that these children are at risk of developing postoperative maladaptive behaviour changes⁵. EA can cause injury to the child, damage to the surgical site and can lead to the accidental removal of surgical dressings, intravenous catheters and drains. In addition, EA is related to prolonged length of stay in the Post-Anesthesia Care Unit (PACU).

The aim of this study was to evaluate the incidence of EA in children receiving general anesthesia with either sevoflurane or desflurane in day case surgery. EA was assessed using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) scale. Other possible factors influencing EA were also evaluated, such as differences in postanesthesia recovery between both agents and postoperative complications. In addition, postoperative maladaptive behaviour changes were evaluated through a follow-up phone questionnaire.

After approval by the Ethics Committee of "Hospital Universitario La Paz", a randomized controlled trial was conducted. A total of 200 patients received anesthesia with either sevoflurane or desflurane. Furthermore, 71 patients were premedicated with midazolam and 78 patients received additionally a single propofol bolus.

The data obtained in the study confirmed an overall EA incidence of 21.30%. Incidence and severity of EA (mean PAED scale score) were reduced over time, decreasing by half 15 minutes after awakening. The main factors implicated in the development of EA were: age, postoperative pain and preoperative anxiety. With

regards to age, the greatest incidence was in children below 5 years of age. It was observed that for each increment of 1 year, the risk of developing EA decreased by 41%. The incidence and severity of EA was reduced in the children who received propofol. EA was found to be higher in sevoflurane than in desflurane anesthesia, however this difference was not statistically significant. EA characteristics were different between both inhaled anesthetics. Mean time to wake up was shorter with desflurane compared with sevoflurane. Patients with EA did not have a longer duration of PACU stay, although some patients had complication, such as lost intravenous catheters, disconnected cables, monitoring instruments. Some patients even required additional pharmacologic treatment. An incidence of 22% of postoperative maladaptive behaviour changes was observed but these were not related to EA.

In order to reduce the incidence of this adverse event, it is advisable to identify children at risk of EA and take preventive measures, such as reducing preoperative anxiety, removing postoperative pain, and providing a single bolus of propofol intraoperatively.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Procedimientos anestésicos en niños

En el Hospital Universitario La Paz (HULP) de Madrid, donde ejercemos nuestra actividad profesional, se realizan aproximadamente 9000 procedimientos de anestesia pediátrica anuales, de los cuales casi un 60% se hacen en régimen ambulatorio. En la tabla 1 se muestran los procedimientos realizados durante el año 2016 y los que se hicieron en régimen ambulatorio.

Tabla 1. Procedimientos anestésicos realizados en 2016 en el HULP y estimación de porcentajes realizados en régimen ambulatorio

Actividad	Nº de procedimientos en el año 2016	Realizados en régimen ambulatorio
Cirugía de mañana	3449	50%
Cirugía de tarde	863	80%
Cirugía de Urgencias	1197	10%
Unidad de Dolor	1697	80%
TAC y PET-TAC	597	90%
RM	1249	90%
RT	56	90%
Radiología vascular	131	5%
Hemodinámica	297	5%

Abreviaturas: TAC: tomografía axial computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; N°: número

Las complicaciones más importantes (1%) son vómitos, dolor, y sangrado de la herida quirúrgica. La tasa de ingreso es de un 5%, debido principalmente al cierre del Hospital de Día a las 21h, lo que obliga a pacientes a ser ingresados si no cumplen criterios de alta a esa hora. En la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) con disponibilidad de 6 camas, los pacientes se recuperan durante un tiempo mínimo de 30 minutos (min). Las principales causas de demora o estancia más prolongada en la URPA son dolor y agitación, lo cual conlleva también estancias más prolongadas

en el Hospital de Día y repercusiones en la gestión y el funcionamiento del bloque quirúrgico.

La cirugía mayor ambulatoria (CMA) incluye los procedimientos quirúrgicos terapéuticos y diagnósticos de complejidad baja-media que se realizan bajo anestesia general, regional o local, con o sin sedación, en pacientes que el mismo día de la intervención quirúrgica vienen de su domicilio y vuelven a él después de un periodo de observación y control⁶. Estos procedimientos tienen una gran ventaja en el caso de la pediatría: tienen menor impacto psicológico para el niño y sus padres, con disminución de la ansiedad de separación y menor trastorno familiar, un menor riesgo de infecciones hospitalarias y una deambulación precoz. Desde el punto de vista económico al disminuir la estancia hospitalaria disminuyen los costes económicos y hay un mayor aprovechamiento de los recursos.

Son numerosos los autores que publican buenos resultados, con casuísticas de elevado número de pacientes intervenidos. Destacamos el Hospital Infantil de Winnipeg (Estados Unidos) que, en un periodo de treinta años, de un total de 39.654 casos, el número de problemas postoperatorios surgidos fue del 1.5%, con una tasa de reingresos del 1.1%. Las complicaciones más frecuentes fueron náuseas, vómitos, sangrado e infecciones de la herida⁷.

La patología quirúrgica en la infancia precisa, en un 60-70 % de los casos, de intervenciones de corta duración, con escasas pérdidas hemáticas y bajo riesgo quirúrgico. La aplicación de los criterios generales de CMA en el niño se cumple con relativa facilidad, ya que el 80% de los pacientes no presentan patologías asociadas. Los criterios de inclusión son los siguientes:

- a) Tipo de procedimiento quirúrgico:
 - Corta duración (no superior a los 60 minutos).
 - Con escasas pérdidas hemáticas.
 - Sin apertura de cavidades ni afectación de órganos principales.
 - Dolor postoperatorio leve o moderado.
- b) Sin límite de edad (la edad, en términos absolutos, no se considera de carácter excluyente, aunque se recomienda no incluir a niños nacidos a término menores de 6 meses y a niños nacidos prematuros menores de un año por el

riesgo de padecer apnea; en los niños de menor edad el control postoperatorio se puede prolongar más tiempo):

- Niños sanos: Estado físico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) I-II.
 - Niños con enfermedades sistémicas bien controladas: ASA III (asma, diabetes).
 - Entorno familiar o social adecuado. A valorar en cada situación.
- c) Distancia a un centro sanitario no superior a 1 hora de viaje.

La visita preanestésica debe incluir la historia clínica y exámenes complementarios, información sobre la técnica anestésica, recomendaciones preoperatorias, y preparación psicológica para los padres y niños⁸.

Hay que considerar el papel de la ansiedad preoperatoria y la agitación postoperatoria en el paciente pediátrico ambulatorio. Su prevención y tratamiento son importantes a la hora de crear una experiencia anestésica agradable y de calidad, y no retrasar el alta hospitalaria. Medidas como la premedicación con ansiolíticos o la presencia paterna en la inducción anestésica disminuyen la ansiedad y mejoran la calidad de la inducción anestésica⁹. No está claro que la premedicación con midazolam tenga algún efecto en la agitación postoperatoria, ni qué anestésico está menos implicado en ella, si bien se han encontrado mayores tasas de agitación postoperatoria tras anestesia con sevoflurano que con propofol¹⁰.

Aunque generalmente el foco está puesto en los riesgos inmediatos del periodo perioperatorio, hay una reciente preocupación relacionada con la posibilidad de resultados cognitivos adversos en niños de corta edad tras la anestesia. A raíz de una serie de estudios recientes^{11,12,13,14,15}, se postula, sin que haya una evidencia clara, que la anestesia prolongada a edades muy tempranas puede afectar al desarrollo cerebral, pudiendo tener repercusiones en el aprendizaje en el futuro. Recientemente, en diciembre 2016, ha salido una alerta de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)¹⁶ en la que se indica los fármacos anestésicos que podrían estar implicados (tabla 2).

Tabla 2. Lista de fármacos anestésicos afectados por la alerta de seguridad de la FDA¹⁶

Nombre genérico	Nombre comercial
Desflurano	Suprane
Etomidato	Amidate
Halotano	Solo está disponible el genérico
Isoflurano	Forane
Ketamina	Ketalar
Lorazepam (inyección)	Ativan
Metohexital	Brevital
Midazolam (inyección, jarabe)	Solo está disponible el genérico
Pentobarbital	Nembutal
Propofol	Diprivan
Sevoflurano	Ultane, Sojourn

Esta lista incluye anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma amino butírico (GABA). No se ha demostrado que un medicamento específico sea más seguro que cualquier otro

En este comunicado de la FDA se insta a los profesionales a “balancear los beneficios de la anestesia adecuada en niños pequeños frente a los riesgos potenciales, especialmente para los procedimientos que pueden durar más de 3 horas o si se necesitan múltiples procedimientos en niños menores de 3 años”. Sin embargo, no hay que olvidar que los pacientes menores de 3 años que requieren cirugía son, en la mayoría de los casos, cirugías que no se pueden demorar, tales como procedimientos de cirugía cardíaca, cirugía de hernia incarcerada o de neurocirugía (válvulas de derivación, etc.). Estos pacientes tienen por lo general un alto riesgo anestésico (ASA III-IV) y muchos tienen trastornos neurológicos previos, factores que podrían también influir en el desarrollo neurológico posterior del niño. Es necesaria investigación adicional para investigar los efectos de exposiciones a la anestesia repetidas y prolongadas en niños.

1.2 La anestesia inhalatoria

El inicio de la anestesia inhalatoria se remonta a 1846, cuando William Thomas Morton realizó la primera anestesia con éter dietílico. A partir de entonces, se introdujeron otros anestésicos, incluyendo el óxido nitroso, cloroformo, etileno, ciclopropano y tricloroetileno. Sin embargo, algunos de estos eran muy inflamables y tenían elevada toxicidad y se abandonó su uso. En 1956, se introdujo el halotano, y posteriormente en los años 60 y 70 aparecieron los halogenados: methoxiflurano, enflurano e isoflurano. A finales de los 60 se desarrollaron los nuevos halogenados, sevoflurano y desflurano, pero no fue hasta 1990 cuando se comercializaron, el sevoflurano primero y después el desflurano^{17,18}. El uso de estos gases se generalizó, debido a su escasa toxicidad, facilidad de administración y mejor perfil de seguridad. Actualmente los anestésicos inhalatorios más utilizados son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. En la figura 1 se representa la evolución histórica de los anestésicos inhalatorios.

Persiste la utilización generalizada del óxido nitroso (N_2O) en combinación con estos gases anestésicos, por el efecto sinérgico y de segundo gas sobre dichos agentes. Sin embargo, la tendencia actual es a un descenso paulatino en su uso por estar involucrado en la polución ambiental y tener efectos secundarios nada desdeñables¹⁹.

En un intento por remplazar el N_2O , se ha llevado a investigar sobre el xenón, un gas inerte prometedor que podría aproximarse a lo que sería un gas ideal: produce una inducción y un despertar rápidos, no sufre biotransformación, es muy cardioestable, y no tiene efectos negativos directos medioambientales. El xenón tiene una solubilidad muy baja en sangre, con un coeficiente de partición sangre/gas de 0.15, y su potencia es mayor que la del óxido nitroso (CAM de 63% frente a 105%). Sin embargo, no puede sintetizarse, sino que se obtiene del aire atmosférico, y la cantidad disponible es muy escasa. Su rareza hace que sea un producto muy costoso por lo que su uso sólo se justificaría si el gasto se reduce al mínimo imprescindible; debe ser administrado a través de sistemas cerrados con re-inhalación, usando flujos mínimos de gases. Los sistemas disponibles actualmente son muy sofisticados y requieren de una alta tecnología. Por todo ello, a pesar de sus cualidades, es bastante improbable que su uso llegue a extenderse.

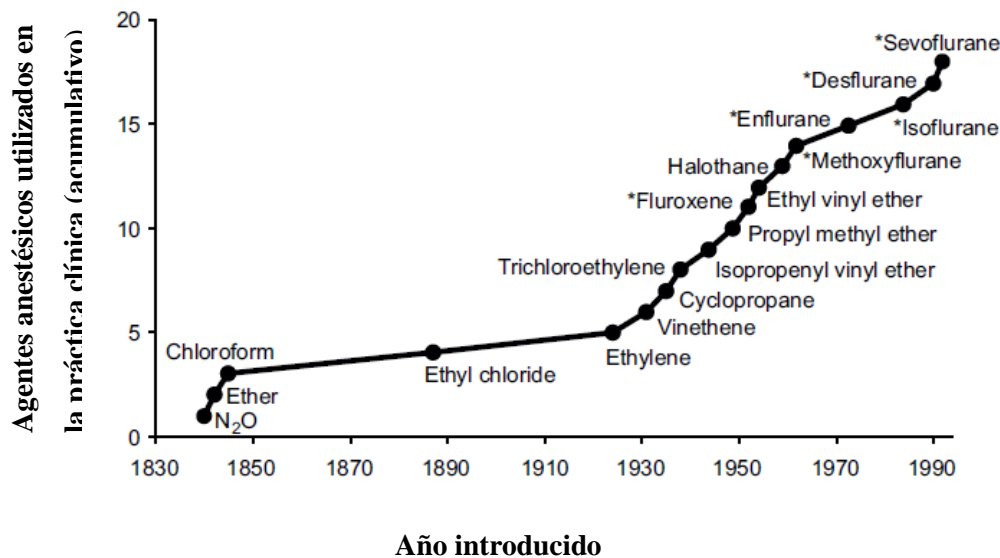


Figura 1. Historia de los anestésicos inhalatorios (*Delgado-Herrera et al.*²⁰)
 *Compuestos que contienen flúor. Abreviaturas: N₂O: óxido nitroso

En general, los anestésicos inhalatorios se emplean en la mayoría de los procedimientos anestésicos actuales tanto de anestesia general como balanceada, combinada, sedaciones, etc. En pediatría, son utilizados ampliamente como únicos agentes, pues cumplen todos los requisitos para realizar una óptima anestesia. La inducción inhalatoria es de elección, debido al temor que suscita en los niños la punción venosa, unido a la mayor complejidad técnica que ésta supone principalmente en neonatos y lactantes. El sevoflurano es el agente ideal para ello, pues no tiene un olor desagradable y ello facilita la inducción placentera en los niños. Además, el sevoflurano tiene un bajo coeficiente de partición sangre/gas (0.63), lo cual garantiza una inducción y una recuperación rápida. La ausencia de irritación en las vías aéreas permiten una inducción inhalatoria suave, y su perfil de estabilidad hemodinámica permite un mantenimiento anestésico muy adecuado.

El enflurano, el isoflurano y el desflurano tienen un olor intenso y provocan irritación en las vías aéreas superiores; aumentan la incidencia de eventos adversos respiratorios, especialmente tos, sialorrea, laringoespasma y broncoespasma, por lo que no son adecuadas para la inducción inhalatoria.

1.2.1 Sevoflurano

El sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 [trifluorometil]etil éter) es un líquido incoloro, volátil y no inflamable. Es estable a temperatura ambiente y tiene un punto de ebullición de 58.6°C y una presión de vapor de 157 mmHg. Su presión de vapor moderada permite el uso de un vaporizador estándar de derivación variable.

Su concentración alveolar mínima (CAM), esto es, la concentración alveolar necesaria para prevenir una respuesta motora en el 50% de los pacientes anestesiados ante un estímulo nocivo como es la incisión de la piel durante un acto quirúrgico, es de 2.05%²¹. Así, su potencia es considerablemente menor que la de otros anestésicos inhalatorios como halotano e isoflurano, y es tres veces más potente que el desflurano. Los valores de la CAM del sevoflurano disminuyen con la edad: desde 3.3% en neonatos hasta 1.45% en mayores de 70 años (tabla 3). El sexo no influye en la CAM del sevoflurano. En óxido nitroso disminuye su CAM aproximadamente un 25%.

Tabla 3. Valores de la concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano en función de la edad y de la mezcla de inhalación²²

Edad	CAM sevoflurano en 100% O ₂	CAM sevoflurano en 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 mes*	3.3	-
1 - < 6 meses	3.0	-
6 meses - < 3 años	2.8	2.0 **
3 - 12 años	2.5	-
25 años	2.6	1.4
40 años	2.1	1.1
60 años	1.7	0.9
80 años	1.4	0.7

*Los neonatos son de edad gestacional a término. No se han determinado los valores de CAM en niños prematuros

** En los pacientes pediátricos de 1 a 3 años se utilizó 60% N₂O/40% O₂

Abreviaturas: O₂: Oxígeno; N₂O: Óxido nitroso; CAM: Concentración alveolar mínima

La ausencia de irritación de las vías aéreas, y los incrementos rápidos en la concentración anestésica alveolar hacen que el sevoflurano sea una elección

excelente para la inducción inhalatoria tanto en pacientes pediátricos como en adultos. De la misma manera, su baja solubilidad en sangre favorece un descenso rápido en la concentración alveolar del anestésico al interrumpirlo y un despertar más rápido comparada con el isoflurano. La velocidad de inducción y de recuperación de la anestesia está determinada por las características fisicoquímicas del anestésico y por las condiciones fisiológicas. Así, a menor coeficiente de partición sangre/gas de un anestésico, más rápida es la inducción y el despertar de la anestesia. El sevoflurano tiene un bajo coeficiente de partición sangre/gas (0.69), lo cual resulta en un incremento rápido de la concentración de anestésico alveolar (F_A) y un equilibrio más rápido de la fracción alveolar/inspiratoria (F_A/F_I) respecto a los anestésicos más solubles (isoflurano y halotano), y muy cercano a la F_A/F_I de los anestésicos menos solubles (óxido nítrico y desflurano) (figura 2, tabla 4).

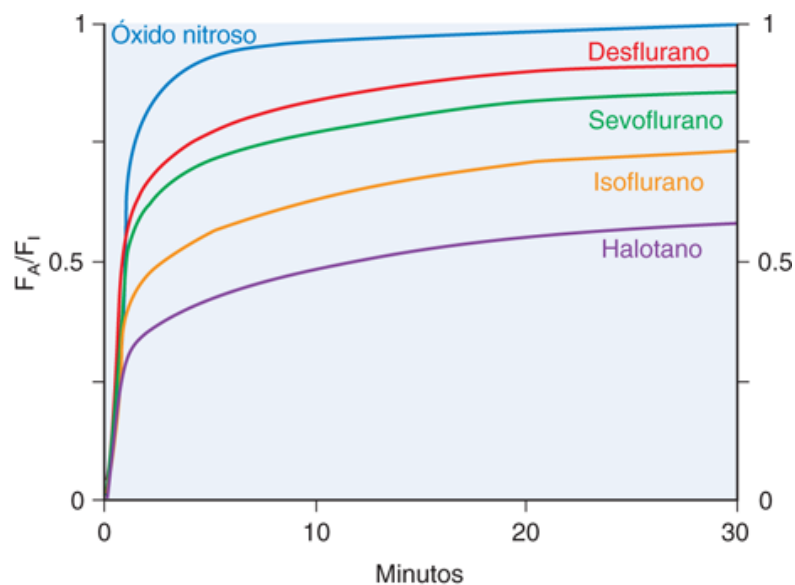


Figura 2. Cinética de los gases anestésicos por inhalación administrados en circuito abierto a 0.5 CAM: evolución de su concentración alveolar en relación con la concentración inspiratoria (*Brunton et al.*²³). Abreviaturas: F_A : concentración alveolar; F_I : concentración inspiratoria

Tabla 4. Coeficientes de partición sangre/gas y tejido/gas²⁴

Agente inhalatorio Coeficiente de partición	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano	Óxido nitroso	Xenón
Sangre/gas	2.3	1.9	1.4	0.69	0.42	0.47	0.14
Aceite/gas	224	97	91	47	19	1.4	1.9

La eliminación de un anestésico inhalatorio también está relacionada con su solubilidad en sangre. Un 95% a 98% del sevoflurano se elimina a través del pulmón. Entre un 2% a 5% se metaboliza en el hígado por la enzima hepática microsomal P-450, produciendo fluoruro inorgánico, aunque no parece que éste deba tener ninguna significación clínica a nivel renal. Las pérdidas percutáneas suponen menos del 1% del sevoflurano administrado.

Por otra parte, la cal sodada puede descomponer el sevoflurano, sobre todo a flujos bajos, tiempos prolongados de anestesia, concentraciones altas de sevoflurano, cal excesivamente seca y mayores temperaturas, produciendo un metabolito nefrotóxico conocido como compuesto A. Sin embargo, los estudios no han demostrado repercusiones clínicamente apreciables sobre la función renal con este gas.

En cuanto a sus efectos sobre los distintos órganos, el sevoflurano deprime levemente la contractilidad cardíaca, y produce menor disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial que el isoflurano o el desflurano. Puede prolongar el intervalo QT y no produce robo coronario. A nivel respiratorio tiene efecto broncodilatador y deprime la respiración. Produce un leve aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal (PIC), y parece que disminuye los requerimientos cerebrales de oxígeno (O₂). Disminuye el flujo sanguíneo renal y puede producir compuestos nefrotóxicos (compuesto A), mientras que el flujo sanguíneo hepático se mantiene. Produce una relajación muscular suficiente en niños para intubar, y potencia la relajación de los relajantes musculares²⁵.

En general, las complicaciones postoperatorias del sevoflurano son infrecuentes. Entre las reacciones adversas descritas en la ficha técnica del

sevoflurano²² en pacientes pediátricos están las náuseas y vómitos postoperatorios, la tos, y la agitación (esta última está clasificada como “reacción adversa muy frecuente”). Parece que el efecto más rápido, al igual que el desflurano, en la inducción y en el despertar, puede asociarse con mayor incidencia de agitación postoperatoria en niños, si bien a día de hoy su incidencia exacta y su fisiopatología no están claras.

1.2.2 Desflurano

El desflurano (2-(difluorometoxi)-1,1,1,2-tetrafluoro-etano) pertenece al grupo de los metiletiléteres fluorados. Tiene la misma estructura que el isoflurano salvo por la sustitución de un átomo de cloro por uno de flúor, lo que le proporciona propiedades físicas totalmente distintas a otros halogenados. Su alta presión de vapor (681 mmHg a 20° C) requiere de un vaporizador especial.

Tiene una potencia la cuarta parte del resto de anestésicos volátiles, pero 17 veces mayor que la del óxido nitroso. Su CAM para pacientes de 18 a 65 años es de 5.75% a 7.25%. Como otros agentes inhalatorios, tiene un efecto aditivo con el óxido nitroso, su CAM en 70% de óxido nitroso se reduce aproximadamente 3 vol %. También disminuye con la edad (tabla 5).

Tabla 5. Valores de la concentración alveolar mínima (CAM) del desflurano en función de la edad y de la mezcla de inhalación²⁶

Edad	CAM desflurano en 100% O ₂	CAM desflurano en 60% N ₂ O/40% O ₂
2 semanas	9.2±0.0	-
10 semanas	9.4±0.4	-
9 meses	10.0±0.7	7.5±0.8
2 años	9.1±0.6	-
3 años	-	6.4±0.4
4 años	8.6±0.6	-
7 años	8.1±0.6	-
25 años	7.3±0.0	4.0±0.3
45 años	6.0±0.3	2.8±0.6
70 años	5.2±0.6	1.7

La CAM se expresa como media ± DS. Abreviaturas: O₂: Oxígeno; N₂O: Óxido nitroso; CAM: concentración alveolar mínima

Tiene el más bajo coeficiente de solubilidad sangre/ gas de todos los agentes anestésicos inhalatorios (0.42), que se aproxima mucho al del óxido nitroso (0.46), lo que proporciona rápida captación y eliminación. Esto permite una rápida regulación de la profundidad anestésica así como una recuperación rápida, incluso en caso de la anestesia prolongada o profunda. Está especialmente indicado en pacientes obesos, por su baja solubilidad en grasa, en ancianos, por su mayor capacidad para conseguir una orientación óptima tras el despertar, y en CMA por reducir los tiempos de despertar y favorecer el alta precoz según algunas series.

Inicialmente el desflurano no tuvo mucha popularidad para la anestesia pediátrica. Sin embargo, es un fármaco útil para el mantenimiento anestésico, y tiene un perfil cardiovascular seguro, similar al isoflurano y al sevoflurano. Disminuye ligeramente la resistencia vascular sistémica, y el gasto cardiaco se mantiene estable o disminuye ligeramente. Aumenta la frecuencia cardiaca, presión de arteria pulmonar y presión venosa central no muy evidente a las dosis recomendadas. El aumento en la frecuencia cardiaca e incluso en la presión arterial que se ve a veces en adultos tras incrementos rápidos en la concentración del desflurano, no suelen ser preocupantes en anestesia pediátrica, pues en niños sanos la taquicardia generalmente es bien tolerada²⁷.

El desflurano es potencialmente irritante, pudiendo producir sialorrea, apnea (*“breath-holding”*), tos y laringoespasmo si se usan durante la inducción anestésica. Esto hace que no esté recomendado como agente de inducción en pacientes pediátricos, si bien la irritación de las vías aéreas que produce durante la inducción tiende a disminuir con la edad, y se puede administrar para la inducción en pacientes adultos si se considera clínicamente adecuado y por anestesiólogos experimentados.

Como el sevoflurano, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y puede aumentar la PIC. Disminuye la tasa metabólica cerebral de O₂. No tiene efectos nefrotóxicos ni hepatóxicos y, como el resto de halogenados, potencia el bloqueo neuromuscular de bloqueantes neuromusculares.

Tiene un metabolismo muy reducido (0.02%) y la pérdida cutánea es insignificante. Los niveles de fluoruro en sangre y orina no cambian tras el uso de desflurano. Al utilizar absorbente desecado de dióxido de carbono, puede degradarse, más que cualquier otro anestésico volátil hasta concentraciones de monóxido de carbono potencialmente importantes. Sin embargo, los absorbentes modernos tienen

una composición tal que reducen el riesgo de cualquier reacción química distinta de la absorción de CO₂^{25,28}.

Como todos los anestésicos inhalatorios, el desflurano puede desencadenar hipertermia maligna y no debería usarse en pacientes susceptibles.

Finalmente, como con el sevoflurano, el despertar con desflurano también se ha relacionado con la presencia de agitación postoperatoria en pacientes pediátricos, ocurriendo esta con mayor frecuencia de lo que ocurría con el uso de halotano¹⁹.

1.3 La agitación postoperatoria

1.3.1 Definición

La agitación postoperatoria (AP) fue descrita por primera vez a principios de los años 60 por Eckenhoff *et al.*²⁹. Los autores realizaron un estudio observacional retrospectivo, y analizaron las historias clínicas de 14436 pacientes que habían ingresado en la Unidad de Recuperación Postanestésica del Hospital de la Universidad de Pensilvania durante los 4 años previos. Observaron signos de hiperexcitación en 5.3% de los pacientes, encontrando mayor incidencia en niños (principalmente de 3 a 9 años de edad), en pacientes sanos, aquellos que se habían premedicado con barbitúricos y escopolamina, en los que se había realizado la anestesia con ciclopropano y éter, y en los que habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos dolorosos o relacionados con cierto grado de estrés emocional.

Progresivamente el halotano sustituyó a los anestésicos que se venían usando, y fue el principal anestésico en pediatría durante décadas. El aumento del uso de anestésicos para el dolor postoperatorio disminuyó la incidencia de agitación postoperatoria. Sin embargo, con la introducción en la práctica clínica en los años 90 de los nuevos anestésicos inhalatorios, sevoflurano y desflurano, resurgió el problema de la agitación³⁰. Actualmente, estos anestésicos volátiles fluorados son, junto con el propofol, los principales anestésicos utilizados en los países desarrollados.

La AP se refiere a la gran variedad de trastornos del comportamiento que se dan en muchos pacientes tras el despertar de una anestesia general. Es un fenómeno agudo, que comienza en el despertar de la anestesia y continua a lo largo del periodo de recuperación inicial. Generalmente es autolimitado y suele durar menos de 30 minutos. Es una alteración de la consciencia o de la atención al medio que rodea al paciente, y se caracteriza por una gran cantidad de presentaciones, que incluyen el llanto, excitación, delirio, gemidos, desorientación, e incoherencias³¹. Se da con mayor frecuencia en pacientes pediátricos. Típicamente estos niños no reconocen o identifican objetos familiares o personas durante este periodo.

En la literatura internacional se intercambian con frecuencia los términos de “excitación postanestésica”, “agitación postoperatoria” y “delirio postoperatorio”. Es difícil diferenciarlos, sobre todo en los niños, y puede crear confusión. No hay una definición única de “delirio” debido a su heterogénea presentación; según el *“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –IV”*³² es un síndrome psiquiátrico complejo que incluye alteraciones en la percepción y atención (disminución de la habilidad para mantener la atención) y alteraciones en la cognición (déficit de memoria, desorientación, lenguaje o percepción); estas alteraciones se desarrollan en un corto periodo de tiempo, no se explican por una enfermedad neurológica previa, y hay evidencia de que están producidas por una intoxicación, un efecto adverso de un fármaco, o una patología médica. Sin embargo, la agitación postoperatoria es más un estado de intranquilidad y estrés emocional, que no siempre sugiere un cambio significativo en el comportamiento, como el delirio. La agitación puede tener muchos orígenes, incluido el dolor, un compromiso fisiológico, o la ansiedad. El delirio puede confundirse con la agitación, pero también puede ser una causa de agitación⁴. Casi toda la literatura sobre este tema no diferencia entre estos dos términos.

En la agitación postoperatoria o delirio en el adulto, hay que descartar siempre causas orgánicas. Puede estar provocado por dolor agudo postoperatorio, discomfort secundario a una distensión vesical, hipotermia, hipoxemia, hipercapnia, hipoglucemia o alteraciones electrolíticas. También puede ser producida por efectos secundarios de fármacos anestésicos residuales, como anticolinérgicos, ketamina, opioides, o fármacos que produzcan síndrome serotoninérgico. Otras causas incluyen un abuso preoperatorio de alcohol u otras sustancias (anfetaminas, cocaína,

cannabinoides), y si el cuadro es severo y persistente habría que descartar un evento agudo intracraneal (ictus), aunque es más improbable.

La AP empeora la calidad del despertar de la anestesia y puede tener consecuencias graves para el paciente. Puede alterar la seguridad del paciente, pues puede provocar autolesiones en el niño con importantes consecuencias, como lesión del sitio quirúrgico, deshincia de suturas, arrancamiento de drenajes o apósitos, o retirada accidental de una vía venosa. Este cuadro afecta al funcionamiento de la URPA, requiriendo supervisión continua por parte de la enfermera responsable y personal auxiliar extra para inmovilizar y sujetar al niño, retraso en el alta de la URPA y del hospital, así como insatisfacción por parte de los padres en la calidad de la recuperación de la anestesia. El retraso del alta de la URPA es debido a que el cuadro de AP necesita muchas veces de medidas farmacológicas para su control, que aumentan la sedación del paciente. Una incidencia alta de AP podría provocar colapso de la URPA y alterar indirectamente la gestión y el funcionamiento dinámico y eficaz de un bloque quirúrgico. Por tanto, todas las estrategias de mejora continua en este cuadro, deben ir encaminadas a su prevención.

La incidencia de esta complicación en los niños no está clara, y varía entre un 10 y 50%, pero puede ser de hasta un 80% según algunos estudios^{3,33,34,35,36}. Estas diferencias se deben a la falta de una definición única de la agitación postoperatoria como tal, así como a factores relacionados con el paciente, la medicación coadyuvante y el procedimiento quirúrgico. Además, la agitación debida al dolor puede ser confundido con la agitación o delirio postoperatorio. Parece que el dolor sigue siendo la causa más frecuente de un comportamiento inconsolable en la URPA, y es incluso más frecuente que la AP. Por tanto, para un diagnóstico correcto de AP, el dolor debe estar completamente controlado.

1.3.2 Fisiopatología

El mecanismo responsable de la AP y del aumento en la incidencia en pacientes pediátricos en edad preescolar no está claro. Se han propuesto varios fenómenos implicados en su desarrollo:

- **Influencia de la edad y estado madurativo:**

Algunos expertos atribuyen la AP a las características únicas del neurodesarrollo en este grupo de edad y a los efectos de los nuevos anestésicos inhalatorios sobre ellos. Según Martini *et al.*³¹, la susceptibilidad de estos pacientes al delirio, podría deberse al desarrollo de la función colinérgica y del hipocampo. A los tres años el cerebro en desarrollo se ve afectado por un aumento en el número de neuronas y sinapsis.

- **Efectos del agente inhalatorio sobre el sistema nervioso central (SNC):**

Otros autores asocian la AP a las alteraciones en el electroencefalograma (EEG) características del sevoflurano. Así, en un estudio en el que se analizaba el EEG durante anestesia con sevoflurano, los niños que desarrollaban AP no pasaban por las fases de sueño del EEG que sí se observaban antes del despertar en los niños sin AP³⁷.

- **Cambios en el metabolismo cerebral relacionados con el agente anestésico:**

Se han encontrado alteraciones en el metabolismo en algunas partes del cerebro de niños anestesiados con sevoflurano comparados con propofol. En un estudio de espectroscopia en 59 niños sometidos a resonancia magnética (RMN), unos bajo anestesia con sevoflurano, y otros bajo anestesia con propofol en infusión continua (tras realizarse inducción inhalatoria), encontraron que en el grupo en el que se usó mantenimiento con sevoflurano los niños tenían concentraciones más altas de glucosa y lactato en la corteza parietal comparados con el propofol. Un análisis de regresión múltiple mostró además que había una correlación positiva entre la puntuación en la escala de AP y los niveles de glucosa y lactato, mientras que se encontró una correlación negativa entre los niveles totales de creatina y la puntuación en la escala PAED³⁸ (figura 3). Específicamente, el modelo predice que si la creatina total aumenta 1 mM en la corteza parietal de un determinado paciente, la puntuación en la escala PAED disminuirá en 4.4 puntos. Por el contrario, si lactato y glucosa aumentan 1 mM, la puntuación se incrementará en aproximadamente 13 puntos.

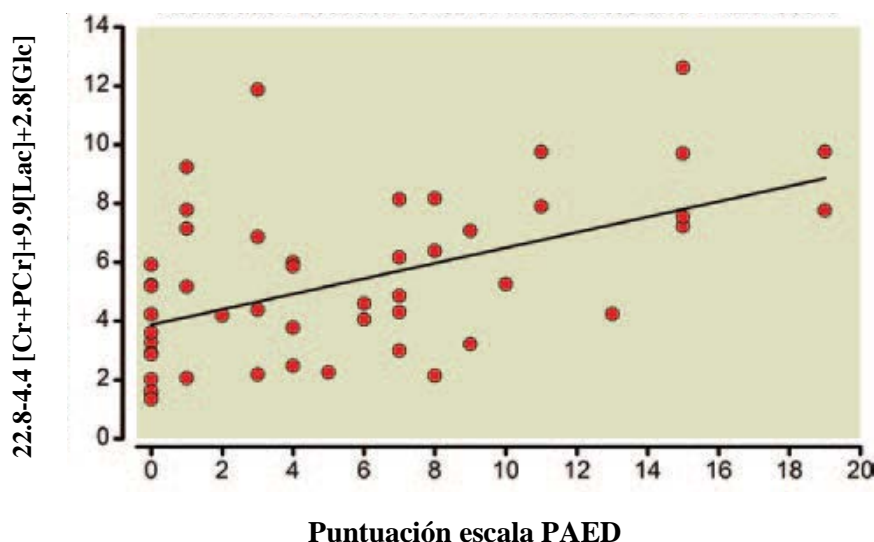


Figura 3. Asociación entre metabolitos cerebrales y puntuación en la escala PAED (Jacob *et al.*³⁸). Abreviaturas: Cr: creatina; Glc: glucosa; Lac: lactato; PCr: fosfocreatina; PAED: escala de agitación postoperatoria

También se vio, como ya se había demostrado en estudios previos, que la AP, medida por la escala PAED, era mayor en el grupo de sevoflurano que en el grupo de propofol.

- **Despertar rápido:**

También se ha postulado que la recuperación de la consciencia de los nuevos agentes inhalatorios que usamos actualmente es tan rápida, que la analgesia postoperatoria no da tiempo a ser efectiva, y la agitación podría ser una respuesta al dolor^{34,33,39,40,41}. Sin embargo, se han dado casos de pacientes, adultos y niños, que posteriormente recuerdan y relatan el episodio de agitación y refieren que el dolor no era significativo⁴². Además la rápida recuperación de la consciencia no conlleva automáticamente a agitación o desorientación. El despertar de la anestesia con propofol es relativamente rápida también (similar al del sevoflurano^{10,43}), y sin embargo es más suave y agradable. La rápida recuperación de la conciencia en un entorno no familiar para el niño también podría estar relacionado⁴⁴.

Por otra parte, no se han encontrado diferencias en la incidencia de AP cuando se suspende el sevoflurano bruscamente frente a cuando éste se reduce de manera controlada y gradual⁴⁵.

1.3.3 Factores de riesgo

De los mecanismos fisiopatológicos mencionados, se extraen los siguientes factores de riesgo relacionados con la AP: Factores relacionados con el paciente (como la edad, el estado madurativo, el carácter del niño y la ansiedad preoperatoria), con la cirugía (como el tipo de procedimiento, o el dolor postoperatorio), con la anestesia (el tipo de anestésico utilizado) y con algunas medicaciones administradas perioperatoriamente. Un episodio previo de AP no es un factor de riesgo para desarrollar AP en el siguiente procedimiento anestésico.

A continuación comentamos los distintos factores de riesgo involucrados:

- **La edad:**

Estudios que utilizan diferentes métodos diagnósticos, han reportado que niños en edad preescolar (de 2 a 6 años de edad), tienen mayor riesgo de desarrollar AP que niños más mayores. La incidencia en este grupo de edad es de 30-50% según numerosos estudios^{35,46,47,48}. La incidencia de AP disminuye al aumentar la edad, con una frecuencia en adultos de 4-20% dependiendo de la definición y el momento de medida de la AP^{49,50}.

- **Los agentes anestésicos:**

Los agentes inhalatorios tienen mayor riesgo de desarrollar AP que los anestésicos intravenosos.

En un meta-análisis publicado por Kanaya *et al.* en el año 2014⁵¹, que incluía 14 estudios aleatorizados, con un total de 1100 niños, sometidos a anestesia general con propofol o con sevoflurano, encontró que el propofol tiene menor riesgo de desarrollar AP que el sevoflurano (OR=0.25 (IC 95% 0.16-0.39)).

Otra revisión más reciente de Costi *et al.*⁵² que incluye 158 estudios randomizados y no randomizados, con más de 14000 niños, compara la agitación tras anestesia con sevoflurano frente a otros anestésicos. Los siguientes anestésicos estaban asociados con un menor riesgo de desarrollar AP que la anestesia con sevoflurano: halotano (RR=0.51 (IC 95% 0.41-0.63)), el propofol en inducción y mantenimiento (RR=0.35 (IC 95% 0.25-0.51)), y el propofol en mantenimiento tras inducción inhalatoria con

sevoflurano (RR=0.59 (IC 95% 0.46-0.76)). No se encontraron diferencias concluyentes entre desflurano o isoflurano versus sevoflurano.

En cuanto al halotano, que fue durante mucho tiempo el anestésico de elección en anestesia pediátrica, tiene menor riesgo de AP que los nuevos y menos solubles anestésicos inhalatorios (sevoflurano, isoflurano, desflurano)^{3,52,53}.

Las diferencias en la incidencia de AP y en el tiempo de despertar entre desflurano y sevoflurano en niños, no están claras, si bien es verdad que las diferencias en el tiempo de despertar y en la recuperación de la anestesia entre ambos gases en adultos son bien conocidas. Los estudios publicados hasta ahora al respecto son escasos y dan resultados contradictorios.

Dos revisiones sistemáticas muy recientes comparan ambos gases en la anestesia pediátrica. Por un lado, en el meta-análisis publicado por He et al.⁵⁴ en el año 2015, se compararon los efectos de ambos gases en pacientes pediátricos en cuanto al tiempo de recuperación de la anestesia, tiempo de extubación, náuseas y vómitos, dolor y agitación. Este meta-análisis incluye 13 estudios (realizados entre 1996 y 2014), y de éstos sólo 5 se usaron para analizar la incidencia de agitación (que incluían 444 pacientes). Esta revisión sugiere que el desflurano tiene resultados más favorables en anestesia pediátrica que el sevoflurano en relación al tiempo de recuperación de la anestesia (tiempo de extubación, tiempo de despertar y tiempo de apertura ocular espontánea). Sin embargo se encontró que el desflurano producía mayor agitación que el sevoflurano (RR=1.44 (IC 95% 1.05-1.96; I²=5%). Ninguno de estos estudios utilizó la escala PAED para la medida de la AP: tres estudios usaron una escala de 3 puntos^{33,55,56} un estudio no utilizó ninguna escala para valorar la agitación (se consideraba agitación a los que presentaban desorientación y una “agitación inconsolable”)⁵⁷, y el otro estudio no revelaba ningún resultado concerniente a la agitación⁵⁸.

Por otro lado, el meta-análisis de Lim *et al.*⁵⁹, publicado en el año 2016, compara la AP tras anestesia con desflurano o sevoflurano en niños (tabla 6). Este meta-análisis incluye 12 estudios aleatorizados (realizados entre 1996 y 2013) con un total de 1127 pacientes intervenidos de cirugías menores programadas de los cuales 9 estudios usaron una escala categórica de 3, 4, o 5 puntos, y 3 estudios usaron la escala PAED^{60,61,62}. Se encontró que no había diferencias significativas en la incidencia de AP entre el grupo de desflurano y de sevoflurano (RR=1.21 (IC 95% 0.96-1.53; I²=26%) (tabla 6). Analizándolo por subgrupos, en función de la escala utilizada, se

observó que en los estudios que utilizaban escalas de 3, 4, o 5 puntos, la incidencia de la AP era ligeramente mayor en el grupo de desflurano frente al grupo de sevoflurano ($RR=1.41$ (IC 95% 1.03-1.93; $I^2=37\%$) mientras que en el análisis de los 3 estudios que usaban la escala PAED, la incidencia de AP entre sevoflurano y desflurano fue similar ($RR=0.96$ (IC 95% 0.68-1.35; $I^2=0\%$). Sin embargo, en este meta-análisis es posible que haya factores de confusión que pueden afectar el resultado de los estudios implicados, como el uso de diferentes escalas de medición de la AP, diferentes definiciones de la AP (puntos de corte en dichas escalas), distintos métodos para tratar el dolor, distintos rangos de edad y distintos tipos de cirugías.

Tabla 6. Resultados del meta-análisis de la AP entre anestesia con desflurano y sevoflurano en niños (*Lim et al.*⁵⁹)

Estudio, año	Escala de AP utilizada	Desflurano (n(%))	Sevoflurano (n(%))	RR (95% IC)
Ceylan, 2004	Otra	8/30 (27%)	6/20 (30%)	0.89 (0.36-2.17)
Choi, 2005	Otra	6/30 (20%)	8/30 (27%)	0.75 (0.30-1.90)
Cohen, 2002	Otra	24/50 (48%)	18/50 (36%)	1.33 (0.83-2.13)
Demirbilek, 2004	Otra	7/60 (12%)	6/60 (10%)	1.17 (0.44-3.27)
Lee, 2007	Otra	23/58 (40%)	19/60 (32%)	1.25 (0.77-2.04)
Locatelli, 2013	PAED	31/123 (25%)	31/124 (25%)	1.01 (0.66-1.55)
Oofuvong, 2013	Otra	28/68 (41%)	25/68 (37%)	1.12 (0.73-1.71)
Sethi, 2013	PAED	9/44 (20%)	8/44 (18%)	1.13 (0.48-2.65)
Singh, 2012	PAED	7/25 (28%)	10/25 (40%)	0.70 (0.32-1.54)
Uzun, 2003	Otra	5/25 (20%)	3/25 (12%)	1.67 (0.45-6.24)
Valley, 2003	Otra	11/24 (46%)	5/24 (21%)	2.20 (0.90-5.37)
Welborn, 1996	Otra	11/20 (55%)	4/40 (10%)	5.50 (2.00-15.11)
Total		170/557 (31%)	143/570 (25%)	1.21 (0.96-1.53)

Abreviaturas: PAED: escala de AP; Otra: escala de AP de 3,4, o 5 puntos; AP: agitación postoperatoria; n: n° de pacientes con AP/ n° de pacientes totales; %: porcentaje de pacientes, RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

Por tanto, parece demostrado que una rápida recuperación de la anestesia inhalatoria con gases con un bajo coeficiente de partición sangre-gas como son el sevoflurano y desflurano, produce mayor incidencia de AP pero no está claro cuál de los dos gases produce mayor AP. Un despertar y un tiempo de extubación más rápido con desflurano no se ha asociado con un aumento en la incidencia de AP. Los tiempos de

despertar y de extubación deben ser interpretados con cuidado en los estudios, pues algunos no definen claramente los criterios de extubación y de despertar utilizados.

- **El dolor postoperatorio:**

Es uno de los principales factores de confusión cuando se analiza la AP. En muchos estudios el uso de analgesia preventiva produce una reducción significativa de la AP. Sin embargo, incluso cuando el dolor postoperatorio está eficazmente tratado (por ejemplo con anestesia epidural caudal) o incluso ausente (como anestesia para RMN), la AP sigue estando presente con una incidencia similar^{3,63,64}.

El dolor postoperatorio se puede considerar por tanto un factor agravante y sus manifestaciones pueden confundirse con el diagnóstico de AP. Sin embargo, no parece ser un factor etiológico independiente pues incluso pacientes sin dolor pueden mostrar agitación. Por tanto, para evaluar la agitación, es recomendable que el dolor postoperatorio esté completamente controlado mediante una adecuada analgesia en todos los pacientes que muestran signos compatibles con AP⁴⁴.

- **Características de la cirugía:**

Determinados procedimientos quirúrgicos, como los otorrinolaringológicos, los oftalmológicos y las tiroidectomías, se han relacionado con mayor incidencia de AP^{65,66}. Esto podría deberse a la sensación de sofocación o discomfort que producen estos procedimientos en pacientes que además, por su edad, no entienden lo que les pasa y se despiertan con sensaciones desagradables como sequedad de boca, molestias faríngeas y vendajes y apósitos oclusivos en cara o cuello. Sin embargo la evidencia científica de que esto es un factor causante es escasa e inconsistente.

- **La duración y profundidad de la anestesia:**

Recientemente se ha visto que ni la duración de una anestesia profunda con sevoflurano (es decir, con un índice biespectral (BIS) < 45) ni la profundidad de la anestesia (medida mediante monitor BIS) afecta a la incidencia de AP en los niños^{67,68}.

- **La ansiedad preoperatoria:**

El periodo preoperatorio es con frecuencia un periodo muy traumático para el niño pequeño que va a ser sometido a una intervención quirúrgica. Hasta un 65% de los niños sometidos a una anestesia y cirugía desarrollan una intensa ansiedad y miedo en el área antes de pasar a quirófano así como durante la inducción anestésica⁶⁹, debido a la separación de los padres, la inseguridad acerca de la anestesia y cirugía, y el encontrarse en un ambiente extraño y desconocido⁷⁰. La ansiedad preoperatoria puede prolongar la inducción anestésica, y predisponer a alteraciones en el comportamiento del niño, que pueden influir en su funcionamiento/rutina diaria, tal y como se desarrolla más adelante en este texto. Además se ha visto que un aumento de la ansiedad preoperatoria en adultos se correlaciona con un aumento del dolor postoperatorio, un aumento en las necesidades analgésicas postoperatorias, y una recuperación y hospitalización prolongada^{71,72}.

En cuanto a los factores relacionados con la ansiedad preoperatoria, Kain *et al.*⁶⁹ determinaron que el estado de ansiedad de la madre, la personalidad del niño, la edad del niño, y la calidad de las experiencias médicas previas, son determinantes para predecir la ansiedad preoperatoria del niño. Lumley *et al.*⁷³ también apuntaron que la predicción de la madre sobre si su hijo iba o no a colaborar, y el tener episodios previos de hospitalización, influían en el comportamiento del niño al entrar en quirófano. Vetter *et al.*⁷⁴ sugirieron que la edad, tener cirugías previas, ser dependiente de los padres, y la falta de una consulta preoperatoria, eran factores predictores de un comportamiento negativo y estresante a la hora de la separación paterna para entrar en quirófano.

La asociación entre la ansiedad preoperatoria y el desarrollo de AP no está clara, y los estudios muestran resultados conflictivos al respecto. Así, Aono *et al.*⁷⁵ encontraron que niveles elevados de ansiedad preoperatoria estaban asociados con un aumento en la incidencia de AP (en 110 niños sometidos a circuncisión bajo anestesia con halotano y bloqueo caudal, excluyendo aquellos en los que no fue eficaz la analgesia). Kain también estudió ampliamente la relación entre ansiedad preoperatoria, AP y los trastornos de comportamiento postoperatorios, y en un estudio retrospectivo de casi 800 niños⁵, encontró una correlación muy positiva entre la ansiedad preoperatoria y el riesgo de desarrollar AP, concretamente el riesgo de tener AP aumentaba un 10% por cada incremento de 10 puntos en la escala de

ansiedad preoperatoria de mYPAS (*modified Yale Preoperative Anxiety Score*). Sin embargo, hay otros dos estudios que no han encontrado relación entre la ansiedad preoperatoria y la AP, medida con la escala PAED^{76,77}.

Hay múltiples medidas propuestas, farmacológicas y no farmacológicas, para reducir la ansiedad preoperatoria en el niño^{78,79,80,81}. Entre las no farmacológicas están la musicoterapia, la presencia de payasos en el Hospital de Día y en la URPA, las técnicas de distracción con juguetes o videoconsolas, los sistemas de transporte divertidos, y la adecuada información y educación para padres y niños. En el caso del niño la información suministrada debe ser adecuada a su edad. Otra medida muy eficaz para reducir la ansiedad preoperatoria es la presencia paterna en la inducción anestésica⁸². Entre las farmacológicas, la más habitual sigue siendo la administración de premedicación con midazolam intranasal o sublingual, según el grado de colaboración del paciente, 15 a 30 minutos antes de entrar en quirófano.

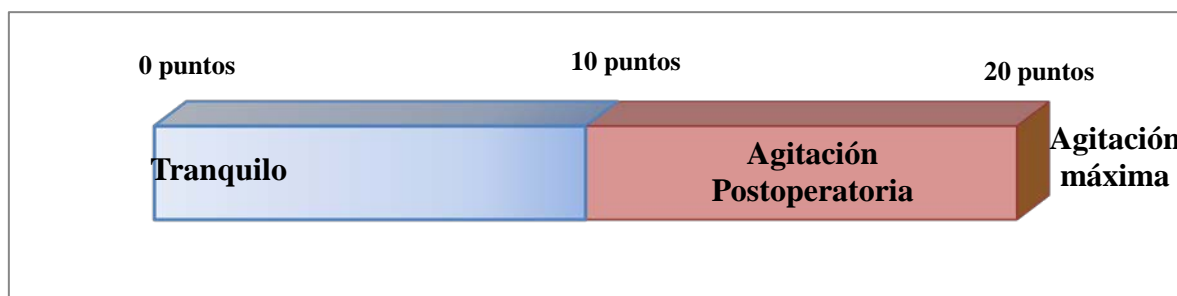
1.3.4 Diagnóstico y escalas de valoración

La AP es un diagnóstico clínico, basado en las características del comportamiento mencionadas anteriormente.

Se han propuesto numerosas escalas y definiciones para el diagnóstico de AP. Esto hace difícil la comparación entre estudios en términos de incidencia, factores de riesgo, y técnicas para el control y prevención de la AP. Actualmente hay más de 16 escalas comparativas y 2 escalas visuales analógicas para evaluar la AP. Sin embargo, todas son deficientes en dos aspectos: la evaluación psicométrica y el contenido. El llanto, la agitación, y la no cooperación, están incluidos en estas escalas, sin embargo, no son específicas de agitación y están también presentes en los niños que tienen dolor, hambre, miedo o ansiedad. Además, algunas de estas escalas se han desarrollado para adolescentes y son inapropiadas para niños en edad escolar y preescolar⁴⁴. La escala PAED (*Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale* – tabla 7, figura 4) se desarrolló en 2004 por Sikich *et al.*² con el objetivo de minimizar los errores en la evaluación clínica de la agitación en niños, y actualmente es la más utilizada.

Tabla 7. Escala PAED²

ITEM	DESCRIPCIÓN DEL ÍTEM
1.	Establece contacto con el cuidador
2.	Acciones del niño son con un propósito
3.	Es consciente de lo que hay a su alrededor
4.	Está inquieto
5.	Inconsolable
<p>Puntuación de los ítems 1 al 3 (puntos): Nada (4), muy poco (3), un poco (2), mucho (1), extremo (0)</p> <p>Puntuación de los ítems 4 y 5 (puntos): Extremo (4), mucho (3), un poco (2), muy poco (1), nada (0)</p>	

**Figura 4.** Diagrama de los grados de agitación según la escala PAED

Consiste en 5 ítems psicométricos, o aspectos del comportamiento. Según el “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –IV*”³², 3 de estos ítems son parte importante del delirium y pueden ser cruciales para diferenciarlos del dolor: la disminución de la habilidad del niño para establecer contacto visual con el cuidador, las acciones sin un propósito, y la disminución de la conciencia de su alrededor. Los otros 2 ítems, la intranquilidad y el llanto incontrolado, reflejan una alteración en el comportamiento psicomotor y en las emociones, aunque también pueden sugerir dolor o temor⁴. A cada uno de estos ítems se le da una puntuación del 0 al 4. Posteriormente se suman las puntuaciones, siendo el mínimo de 0 y máximo de 20, y el grado de agitación se correlaciona con la puntuación total. A mayor puntuación, tanto más agitado está el niño. Sin embargo, los autores no definieron el límite para AP en la escala, lo cual hace el cálculo de su incidencia imposible. Sí que dieron, a través de un análisis de las curvas ROC (Característica Operativa del Receptor), la

tasa de verdaderos positivos (sensibilidad), que fue de 0.64, y la tasa de falsos positivos (1-especificidad), que fue de 0.14, para una puntuación en la escala PAED mayor o igual a 10 (figura 5)².

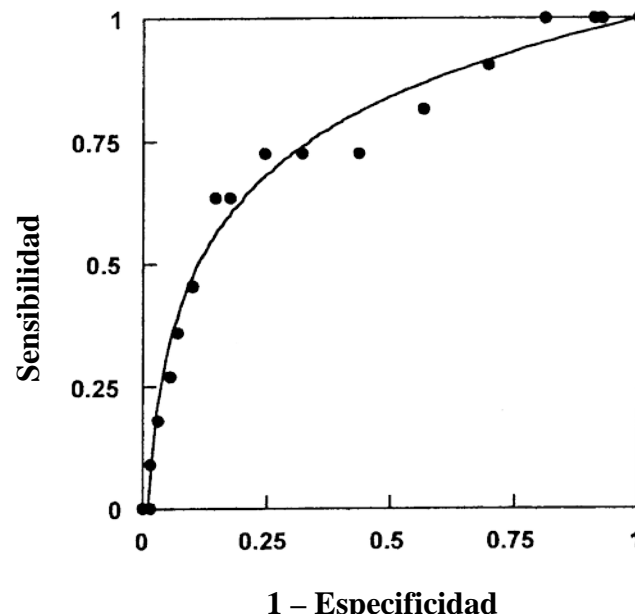


Figura 5. Curva Característica Operativa del Receptor (ROC) para la sensibilidad y 1-especificidad para las puntuaciones en la escala PAED (*Sikich et al.*²). Una puntuación en la escala de 10 o mayor corresponde a una sensibilidad de 0.64 y una tasa de falsos positivos de 0.14

La escala PAED se ha demostrado útil y fiable, aunque no está exenta de ciertas limitaciones, la principal de ellas sigue siendo la dificultad para diferenciar la AP de los síntomas de dolor postoperatorio. Sin embargo, sí hay consenso en que el uso de la escala PAED es útil para mejorar la metodología de las investigaciones en este campo, principalmente cuando el dolor postoperatorio está controlado y descartado como causa de AP⁸³. Por tanto, la búsqueda de definiciones básicas y la necesidad de instrumentos clínicos precisos para diagnosticar y evaluar la AP sigue siendo hoy en día un reto.

1.3.5 Prevención

No está claro cuál es la mejor estrategia para prevenir o tratar la AP. Idealmente el tratamiento debería ser preventivo. Se han estudiado para ello estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

1.3.5.1 Estrategias farmacológicas

Tres meta-análisis recientes^{84,85,51} y numerosos trabajos han estudiado las distintas estrategias farmacológicas que hay para prevenir la AP. Incluyen la administración intravenosa de opioides, benzodiacepinas, ketamina, α_2 agonistas y bolos de propofol.

a) Premedicación con midazolam

Hay datos contradictorios en cuanto al papel de la premedicación en la reducción de la AP. El fármaco más usado en la premedicación es el midazolam.

Algunos autores han observado que la administración preoperatoria de midazolam disminuía la AP tras la anestesia con sevoflurano⁸⁶ y desflurano⁸⁷, y que no retrasaba el alta hospitalaria. Esto podría explicarse porque el sevoflurano a altas concentraciones favorece la activación de los receptores GABA A (con el consiguiente efecto inhibitorio de la neurotransmisión) en el SNC, mientras que a bajas concentraciones bloquea la inhibición de la neurotransmisión mediada por los receptores GABA A⁸⁸. Olsen *et al.*⁸⁹ sugirieron que el midazolam puede mejorar la recuperación tras la administración de sevoflurano favoreciendo la inhibición producida por los receptores GABA A, de la misma manera que tras una inducción con propofol y mantenimiento con sevoflurano, la recuperación es más tranquila que tras una inducción con sevoflurano⁹⁰, pues el propofol actuaría de la misma manera sobre dichos receptores.

Otra posible explicación es que una inducción estresante y/o una rápida recuperación de la consciencia en los niños no premedicados podría favorecer la aparición de agitación en el despertar, mientras que una reducción en la ansiedad preoperatoria gracias a la premedicación con midazolam podría reducir la incidencia de AP⁸⁶.

Por otro lado, otros autores no han encontrado beneficios en la calidad del despertar de la anestesia cuando se administraba premedicación con midazolam, si bien hay que analizar los estudios con atención. Cohen *et al.*⁹¹ demostraron que un bolo de midazolam ($0.1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ iv}$) o un bolo de propofol ($2 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ iv}$) tras la inducción con halotano, y posterior mantenimiento con desflurano, no disminuían la AP en la URPA (aunque el grupo de midazolam sí mostró una reducción en la AP inmediata, tras la extubación, en quirófano), si bien esta última la midieron con una escala

sencilla y no específica de agitación, y se trataba de adenoidectomías, una cirugía que precisa de intubación orotraqueal y está más relacionada con la AP. Por su parte, Viitanen *et al.*⁹² también utilizaron una escala sencilla de calidad de despertar en 60 niños intervenidos de adenoidectomía, que incluía entre sus ítems la agitación, y no encontraron diferencias entre el grupo al que se administró midazolam como premedicación y el grupo al que se administró placebo, con una incidencia de agitación de 47% y 60% respectivamente (no significativo); sin embargo no queda claro si el dolor postoperatorio estaba bien controlado, pues como analgesia intraoperatoria utilizaron una dosis baja de paracetamol rectal y una dosis de alfentanilo ($10 \text{ mcg.kg}^{-1} \text{ iv}$) en la inducción, que tiene una vida media de eliminación muy rápida; casi todos los niños precisaron medicación analgésica de rescate en la URPA. También, Kain *et al.*⁹³ compararon la ansiedad y calidad del despertar en tres grupos de pacientes: premedicados con midazolam, inducción anestésica en presencia de padres, y sin premedicar y sin padres; no encontraron diferencias en los tres grupos en cuanto a la AP, medida mediante una escala sencilla⁹⁴ (formada por tres ítems: no excitación, excitación moderada, excitación marcada).

Estos resultados se analizaron en el año 2010 en un meta-análisis publicado por Dahmani *et al.*⁸⁴, que incluye 5 estudios, y concluye que la administración de midazolam 30 minutos antes o después de la inducción anestésica, no tenía ningún efecto profiláctico contra la AP (OR=0.88 (IC 95% 0.44-1.76)).

Sin embargo, en otro meta-análisis posterior, del año 2013, de Zhang *et al.*⁸⁵, se sugirió que el midazolam es un factor protector de la AP tras anestesia con sevoflurano (OR=0.45 (IC 95% 0.29-0.70)). En este análisis se excluyeron los estudios que utilizaban desflurano (como el de Cohen *et al.*⁹¹), dexmedetomidina y propofol, y atribuyen los resultados contradictorios con respecto al meta-análisis previo a las diferencias en los protocolos de analgesia y en los diseños de los diferentes estudios.

Por otra parte, Cho *et al.*⁹⁵ estudiaron el efecto de una dosis de midazolam iv al final de la cirugía, en niños intervenidos de estrabismo tras inducción con tiopental iv y mantenimiento con sevoflurano. Una dosis de $0.03 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ iv}$ reducía la AP (medida mediante la escala PAED) y no prolongaba el tiempo de despertar.

También se ha estudiado la combinación de midazolam y una pequeña dosis de diazepam oral, una benzodiacepina de acción relativamente larga, como

premedicación, mejorando la calidad del despertar al reducir la AP tras anestesia con sevoflurano⁹⁶.

b) Propofol

Según el meta-análisis de Dahmani *et al.*⁸⁴ del año 2010, el propofol parece tener en conjunto un efecto protector frente a la AP. En cuanto al momento de su administración, se ha visto que tanto su administración en perfusión continua durante la cirugía, como un bolo al final de la intervención⁹⁷, tienen efecto protector frente a la AP, mientras que administrar una dosis en la inducción anestésica no la previene. Esto puede ser debido a la rápida farmacocinética que tiene este fármaco y a las dosis relativamente bajas (1 mg.kg^{-1}) que se dan en la inducción en los estudios seleccionados.

c) Ketamina

La ketamina también reduce la incidencia de AP en niños anestesiados con sevoflurano, tras un bolo de 1 mg.kg^{-1} seguido de una infusión intraoperatoria de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, como tras un bolo único de 0.25 mg.kg^{-1} iv al final de la cirugía, sin retrasar el alta de la URPA^{98,99}.

d) α_2 agonistas

Los α_2 agonistas, tanto la dexmedetomidina como la clonidina, administrados por vía iv como por vía caudal y epidural, se han demostrado útiles para reducir la AP^{84,85}.

e) Opioides

En el meta-análisis realizado en el año 2016 por Tan *et al.*¹⁰⁰, que incluye 19 estudios randomizados con 1500 pacientes, la administración profiláctica de los agonistas opioides μ (fentanilo, remifentanilo, sufentanilo y alfentanilo), previene la AP tras anestesia con sevoflurano en niños. Según los autores, esto puede ser atribuido a sus propiedades analgésicas y sedantes.

Otro meta-análisis de Costi *et al.*⁵², del año 2014, sobre efectos del sevoflurano versus otros anestésicos sobre la AP, que incluye 1247 niños, también concluye con un nivel de evidencia alto, que los opioides, principalmente el fentanilo, disminuyen la incidencia de AP.

f) Analgesia perioperatoria

La analgesia perioperatoria también se ha visto que protege de la AP. Así, Araki *et al.*¹⁰¹ y Aouad *et al.*¹⁰² vieron que los niños a los que se administraba analgesia caudal para cirugías de herniorrafia, se despertaban menos agitados que aquellos a los que sólo se administraba fentanilo iv intraoperatorio.

En otro estudio de Davis *et al.*¹⁰³, se vio que en intervenciones de miringotomía bajo anestesia con sevoflurano o halotano, la administración de ketorolaco iv intraoperatorio también disminuía la incidencia de AP frente aquellos en los que no se administraba.

g) Antagonistas de receptores 5HT₃

Se ha cuestionado si los antagonistas 5HT₃ (ondansetrón, tropisetron) administrados para disminuir las náuseas y vómitos postoperatorios, podrían disminuir la incidencia de AP, pero la evidencia es escasa y no es concluyente.

En el estudio realizado por Lankinen *et al.*¹⁰⁴ se encontró que tropisetron iv disminuía la AP frente a placebo y clonidina, sugiriendo que el sistema serotoninérgico podría estar involucrado en la etiología de la AP. Cohen *et al.*¹⁰⁵ encontraron que ondansetrón en tabletas bucodispersables administradas previamente a la inducción no disminuía la AP. Ambos estudios incluyen un número pequeño de pacientes (menos de 80).

h) Gabapentina preoperatoria

En el trabajo de Salman *et al.*¹⁰⁶ se ha visto que la gabapentina (15 mg.kg⁻¹) administrada vía oral 30 min antes de la anestesia, disminuía la AP así como los requerimientos analgésicos en las primeras 24 horas tras el alta. Sin embargo se trata también de un estudio pequeño (46 pacientes) y la medición de la AP se realizó con una escala de 5 puntos, distinta a la escala PAED.

i) Infusión de sulfato de magnesio

Abdulatif *et al.*¹⁰⁷ encontraron que un bolo iv de sulfato de magnesio (30 mg.kg^{-1}) tras la inducción anestésica, seguido de una perfusión continua de $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, reducían la incidencia y severidad de la AP medida mediante la escala PAED en niños intervenidos de adenoamigdalectomía con sevoflurano. Se trata de un estudio aislado hasta el momento, si bien, el sulfato de magnesio está siendo estudiado para ver si disminuye el dolor postoperatorio tanto en niños como en adultos. Hasta ahora, sin embargo, no se ha encontrado que sea eficaz para esta indicación¹⁰⁸.

j) Dexametasona

En el estudio de Khalili *et al.*¹⁰⁹ se sugiere que la administración profiláctica de dexametasona (0.2 mg.kg^{-1} iv) 30 minutos antes de la anestesia puede disminuir la incidencia y severidad de la AP.

Como resumen de los diez subapartados anteriores, previenen la agitación los siguientes fármacos. la ketamina (antagonista del receptor N-metil-D-aspartato con efectos analgésicos a dosis bajas), la dexmedetomidina, la clonidina (también considerados potentes analgésicos), el fentanilo (potente agonista de receptores opioides), y la analgesia perioperatoria. Estos resultados refuerzan la teoría de que existe una relación entre el dolor y la agitación postoperatoria. El propofol en bolo al final de la cirugía y en perfusión durante la cirugía también se ha visto que previene la AP.

1.3.5.2 Estrategias no farmacológicas

Debido a la probable relación entre la ansiedad preoperatoria y la AP, la mayoría de las estrategias no farmacológicas para la prevención de la agitación se basan en la disminución de la ansiedad preoperatoria.

Se han descrito distintas intervenciones que reducen la ansiedad paterna y del niño: una inducción anestésica tranquila con mínimos estímulos sensoriales, musicoterapia, distracción e hipnosis, entretenimiento con payasos, videos informativos antes de pasar a quirófano, y una adecuada información a los padres.

La presencia de los padres durante la inducción anestésica no se ha encontrado que sea un factor constante a la hora de reducir la ansiedad del niño^{110,111}, aunque sí mejora la calidad de la inducción, siendo esta menos traumática. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la calidad del postoperatorio, es decir en la AP inmediata⁸². La presencia de los padres durante el despertar de la anestesia, tampoco se ha visto que disminuya la incidencia ni la severidad de la AP inmediata^{52,112}.

Kain *et al.*¹¹³ diseñaron un programa de preparación preoperatoria basado en la familia y llamado “ADVANCE” (*Anxiety-reduction, Distraction, Video modeling and education, Adding parents, No excessive reassurance, Coaching, and Exposure*) que consistía en informar a los padres e involucrarlos para distraer a sus hijos en el Hospital de Día antes de pasar a quirófano y también durante la inducción anestésica. Este programa demostró reducir eficazmente la ansiedad preoperatoria y la AP.

Finalmente se ha descrito la grabación de la voz materna para que el niño lo escuche mediante auriculares durante el periodo perioperatorio (antes de entrar a quirófano y durante su estancia en la URPA) como una posible intervención para reducir la ansiedad preoperatoria y la AP del niño¹¹⁴.

1.3.6 Tratamiento

La AP es un fenómeno autolimitado que suele resolverse espontáneamente en los primeros 20 minutos. En la mayoría de los casos (aproximadamente 95%) no requiere intervención farmacológica, más que vigilancia y prevenir que el niño se autolesione. La decisión de tratar o no la AP con medicación adicional depende de la severidad y duración de los síntomas.

La medicación de rescate incluye analgésicos (fentanilo 1-2 mcg.kg⁻¹), benzodiacepinas (midazolam 0.1 mg.kg⁻¹) e hipnóticos (propofol 0.5-1 mg.kg⁻¹). Recientemente la dexmedetomidina (0.3 mg.kg⁻¹) se ha empezado a utilizar en algunos centros para tratar la AP. Además, tiene efecto analgésico y preventivo de náuseas y vómitos postoperatorios⁹⁸. No hay que olvidar que estos tratamientos no se han estudiado para esta indicación, sino como estrategias preventivas al final de la cirugía. Estos tratamientos son eficaces para tratar la AP, permiten calmar al niño, pero demoran el alta de la URPA ya que provocan sedación profunda. Por tanto la

mejor estrategia es la prevención e identificación de sus principales factores de riesgo, abordarlos y hacer técnicas anestésicas más individualizadas.

A pesar de que hay muchos estudios que tratan de buscar factores de riesgo de la AP, así como cuál es el mejor método para prevenirla, no hay estudios que comparen los diversos tratamientos de la AP. Según una encuesta realizada a 209 anestesiólogos pediátricos canadienses en 2016 sobre la AP en su medio¹¹⁵, los tratamientos más utilizados para tratar la AP en niños eran propofol (42%), midazolam (31%), fentanilo (10%), morfina (7%), y dexmedetomidina (5%). Un 42% de los anestesiólogos consideraba la AP como un problema significativo en sus hospitales, y hasta un 45% administraban medicación antes o durante la anestesia para prevenirla, siendo el propofol también el fármaco más frecuentemente utilizado para prevenirla (68%).

1.4 Cambios de comportamiento postoperatorios

Las alteraciones de comportamiento postoperatorias son trastornos transitorios detectados principalmente en niños tras procedimientos quirúrgicos, que abarcan desde trastornos agudos en el postoperatorio inmediato a cambios más leves que persisten durante días e incluso meses después. Se da con mayor frecuencia en menores de 3 años¹¹⁶ y comprenden trastornos como cambios de apetito (rechazo a alimentos), cambios en la calidad del sueño, pesadillas, llanto nocturno, enuresis de nueva aparición, temores, ansiedad de separación (miedo a quedarse sólo, sigue a la madre por la casa), cambios de humor, rebeldía, rabietas, y otros que se han descrito en los escasos estudios realizados al respecto.

Ya en 1941, *Pearson et al.*¹¹⁷ describieron los efectos de la cirugía en el desarrollo emocional y en el patrón del sueño en niños de corta edad. En 1966, *Vernon et al.*¹¹⁸ diseñaron un cuestionario para evaluar los cambios postoperatorios de comportamiento, denominado *Post Hospital Behavior Questionnaire* (PHBQ). Consiste en 27 ítems, que se dividen en 6 categorías de síntomas que pueden experimentar los niños tras una cirugía: ansiedad general, ansiedad de separación de los padres, desórdenes alimentarios, trastornos del sueño, agresión contra la autoridad y apatía; para cada ítem los padres dan una puntuación en función de cómo ha cambiado cada comportamiento comparado a antes de la cirugía. Desde entonces es

el cuestionario más utilizado en la literatura psicológica para evaluar los cambios postoperatorios de comportamiento.

Estos trastornos o cambios no están suficientemente estudiados, y se desconoce su incidencia exacta. En un estudio publicado por Kotiniemi *et al.*¹¹⁹, un 47% de niños sometidos a una cirugía ambulatoria desarrollaban cambios de comportamiento en el postoperatorio y en un 9% persistían al mes. Según el trabajo de Kain *et al.*⁶⁹, hasta un 50% de los niños sometidos a una cirugía ambulatoria desarrollaban cambios de comportamiento a las dos semanas postoperatorias, las más frecuentes fueron *ansiedad de separación de los padres, pesadillas, enuresis nocturna, y desórdenes alimentarios*. A los 6 meses de seguimiento, 20% de los niños continuaban mostrando algún cambio de comportamiento, y en un 7% estos cambios persistían al año. Por tanto, no se trata de un problema pasajero ni transitorio, hay características que perduran, y se desconoce si tendrán repercusiones negativas futuras en el desarrollo emocional, intelectual y en la salud del niño. Estas experiencias negativas pueden persistir hasta la etapa adulta, siendo recordado como una experiencia muy estresante y negativa en una etapa muy temprana de su vida.

Hay estudios que sugieren que existe una relación entre ansiedad preoperatoria, agitación postoperatoria y cambios de comportamiento postoperatorio^{5,120}, pudiéndose predecir el desarrollo de estos dos últimos basándose en los niveles de ansiedad preoperatoria. Hasta un 65% de los niños sometidos a una anestesia y cirugía, desarrollan una intensa ansiedad y miedo en el preoperatorio y durante la inducción de la anestesia, atribuida a la separación de los padres y a la incertidumbre sobre la anestesia y el procedimiento. Los factores de riesgo propuestos como susceptibles de desarrollar cambios de comportamiento son similares a los factores relacionados con la ansiedad preoperatoria: pacientes de corta edad, tener experiencias médicas previas negativas, algunos tipos de hospitalización, el dolor postoperatorio, la ansiedad paterna y algunos rasgos de la personalidad del niño^{121,122}. Se desconoce si la técnica o el agente anestésico están relacionados con mayor o menor incidencia de estos cambios de comportamiento postoperatorios.

Para reducir la incidencia de este efecto adverso, sería aconsejable identificar a los niños en riesgo y tomar medidas preventivas, como la reducción de la ansiedad preoperatoria, permitir la presencia de los padres durante la inducción anestésica, educar e informar a padres y niños (con libros, videos, *tours*, descripciones verbales o

programas de preparación que integren a padres e hijos), el adecuado tratamiento del dolor postoperatorio, y que la URPA sea lo más tranquila posible, entre otras medidas^{121,123,124}. Hasta ahora no hay suficiente evidencia para determinar qué tipo de anestesia reduce el riesgo de desarrollar cambios de comportamiento en el postoperatorio¹²⁵, ni se ha identificado a agentes anestésicos implicados.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La agitación postoperatoria está relacionada con el agente anestésico, la edad y el dolor postoperatorio. Los cambios de comportamiento postoperatorios tardíos están relacionados con la agitación postoperatoria.

2.2 Objetivo general

El objetivo principal de este estudio es analizar la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos sometidos a anestesia con sevoflurano o desflurano para procedimientos de cirugía mayor ambulatoria (CMA).

2.3 Objetivos específicos

1. Analizar la incidencia e intensidad de la agitación postoperatoria.
2. Estudiar la influencia del agente anestésico inhalatorio (sevoflurano versus desflurano) en la agitación postoperatoria.
3. Estudiar la influencia del propofol (dosis única) asociado al agente inhalatorio en la agitación postoperatoria.
4. Estudiar la influencia de la premedicación con midazolam en la agitación postoperatoria.
5. Analizar la relación entre la ansiedad preoperatoria y la agitación postoperatoria.
6. Evaluar otras variables potencialmente relacionadas con la agitación postoperatoria: edad, sexo, calidad de la inducción, duración de la cirugía e incidencias intraoperatorias.
7. Evaluar la relación entre el dolor postoperatorio y la agitación postoperatoria.
8. Analizar otras diferencias clínicas relevantes entre sevoflurano y desflurano.
9. Analizar otros cambios de comportamiento: alteraciones de comportamiento tardías.
10. Analizar las consecuencias de la agitación postoperatoria en la Unidad de Recuperación Postanestésica.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Tras aceptación por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del HULP, y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) realizamos un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y unicéntrico titulado “*Ensayo clínico para comparar la incidencia y características de la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos tras anestesia con sevoflurano y desflurano en cirugía mayor ambulatoria*”. Se le asignó el Código Eudra CT 2015-002399-25. Se realizó en los quirófanos del área quirúrgica del Hospital Infantil, por el Servicio de Anestesia y Reanimación Infantil del HULP.

La recogida de pacientes se realizó durante un periodo de 16 meses (de diciembre 2015 a marzo 2017). Para conseguir mayor homogeneidad, tanto la técnica anestésica como la recogida de datos, fue realizada por la autora de esta tesis como investigador principal. La recogida de datos en la URPA se realizó por la enfermera responsable de la Unidad, de modo “ciego” para la medicación administrada en el intraoperatorio (evaluación enmascarada).

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad.
- Estado físico ASA I o II (tabla 8).
- Programados para procedimientos de CMA (herniorrafias, fimosis, prepucioplastias, orquidopexias, etc.).
- Ayunas de 6 horas para alimentos sólidos o fórmulas regulares, de 4 horas para leche materna, y de 2 horas para agua.
- Sujetos cuyos padres y/o representantes legales, aceptasen participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con cirugías o patología concomitante no susceptibles de CMA.
- Pacientes con infección de vías respiratorias reciente o en curso.

- Pacientes con tratamiento por alteraciones del comportamiento (por ejemplo déficit de atención e hiperactividad en el preoperatorio).
- Pacientes con enfermedades neurológicas o retraso psicomotor.
- Pacientes con SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño).
- Necesidad de ventilación mecánica tras el procedimiento.
- Cirugía urgente.
- Estado físico ASA ≥ 3 (tabla 8).

Los criterios de retirada o abandono del estudio fueron:

- Negativa por parte de los padres a firmar el consentimiento y participar en el estudio.
- El paciente podía retirarse del estudio en cualquier momento que lo deseara.
- Incumplimiento del protocolo durante el estudio.

Tabla 8. Clasificación del estado físico del paciente según la escala ASA

Estado físico	Descripción
ASA I	Paciente sano
ASA II	Paciente con enfermedad leve sin limitación funcional
ASA III	Paciente con enfermedad sistémica grave con limitación funcional definida
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica grave que amenaza constantemente su vida
ASA V	Paciente moribundo con pocas posibilidades de sobrevivir

La clasificación ASA es un sistema escalonado para valorar el estado físico del paciente según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists¹²⁶. Se divide en 5 niveles definidos tal y como se expresa en la tabla.

3.3 Procedimiento anestésico

Los pacientes son programados para intervención quirúrgica desde Lista de Espera y por el Servicio de Cirugía Pediátrica, tras pasar por la consulta de Anestesia donde se realiza anamnesis por aparatos y sistemas, se pide analítica y se realiza una exploración física básica. Una vez comprobado que los pacientes programados para CMA cumplieran todos los criterios de inclusión, y que el familiar o tutor del niño

otorgaba su consentimiento por escrito de participar en el ensayo clínico, los pacientes eran incluidos en el estudio. Se les asignaba el anestésico (sevoflurano versus desflurano) según la aleatorización suministrada por la Unidad Central de Investigación Clínica (UCICEC) del HULP, mediante sobres cerrados se indicaba al investigador la técnica anestésica a seguir en cada caso.

Todos los procedimientos se realizaron según la práctica clínica habitual del Servicio de Anestesia y Reanimación Infantil (ANRI). Todos los niños eran evaluados por el anestesiólogo en el Hospital de Día, y allí se administraba premedicación farmacológica ansiolítica. A los niños que se consideraba que podrían tener dificultad para separarse de los padres, o que tenían miedo del ambiente hospitalario, se les administraba 0.3 mg.kg^{-1} de midazolam sublingual (si eran colaboradores) o intranasal (si no eran colaboradores) 20 minutos antes de la inducción anestésica. El grado de ansiedad preoperatoria que presentaba el niño en el Hospital de Día se evaluaba mediante la escala modificada de ansiedad preoperatoria de Yale (m-YPAS) (tabla 9). El comportamiento del niño durante la separación de los padres y la inducción anestésica se anotaba y clasificaba como: “tranquilo y cooperador”, “ansioso o lloroso”, o “agitado y no cooperador” por el anestesiólogo. Para el posterior análisis estadístico, se le asignó un número a cada variable (tabla 10).

La monitorización intraoperatoria fue la estándar recomendada por la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR) para este tipo de intervención y estado físico: electrocardiograma (ECG) de 3 derivaciones, saturación de oxígeno (SpO_2), capnografía, análisis de gases anestésicos, presión arterial no invasiva (PANI) automática cada 5 min y temperatura.

A continuación se realizaba la inducción inhalatoria con sevoflurano, mediante la técnica de volumen corriente en incrementos progresivos cada 10 segundos en el sevoflurano inspirado (empezando al 2%, seguido de 4% y hasta máximo 6%) en oxígeno al 100%. Se utilizó un circuito externo de anestesia pediátrica *Mapleson C*, conectado a la máquina de anestesia *Primus* (*Dräger*, Lübeck, Alemania) y conectado a la mascarilla facial, con una adaptación diseñada a tal fin que permite la extracción de gases anestésicos desde la válvula APL (*airway pressure-limiting*) al sistema “*scavenging*” para mantener los límites ambientales de exposición laboral dentro de los valores recomendables, según la metodología de nuestro centro¹²⁷ (figura 6).



Figura 6. Circuito de anestesia tipo C de *Mapleson* y sistema extractor de gases conectado mediante un adaptador a la válvula limitadora de presión (APL)¹²⁷ empleados en el estudio

Una vez conseguida la profundidad anestésica suficiente y tras el cese de la fase de excitación, se canalizaba una vía venosa periférica, se administraba fentanilo 1 mcg.kg^{-1} iv y se iniciaba la fluidoterapia con *ringer lactato*. En un subgrupo de pacientes se añadió adicionalmente una dosis única de propofol 1.5 mg.kg^{-1} iv. A continuación se colocaba una mascarilla laríngea del tamaño adecuado al paciente para mantenimiento de la vía aérea (tabla 11).

Posteriormente, el mantenimiento de la anestesia se realizaba con sevoflurano (grupo SEVO) o desflurano (grupo DES) a 1 CAM (tabla 3 y 5) en función de la aleatorización, con una mezcla de oxígeno/aire al 50%, y se mantenía en respiración espontánea durante el resto del procedimiento a través del mismo circuito externo de la inducción con el sistema “*scavenging*” desde la válvula APL (figura 6), con un flujo de gas fresco de 8-10 litros por minuto, según el peso del paciente, que equivale a 2-3 veces su volumen minuto, como flujo mínimo necesario para evitar la reinhalación de los circuitos *Mapleson*.

Previamente a la incisión quirúrgica, se administraba fentanilo 1 mcg.kg^{-1} iv y se realizaba un bloqueo nervioso periférico (peneano, ilioinguinal-iliohipogástrico o incisional), siempre que el procedimiento quirúrgico lo permitiera para analgesia perioperatoria. Adicionalmente, si durante la intervención la frecuencia cardíaca aumentaba más de un 20% de la basal, se administraba fentanilo 1 mcg.kg^{-1} iv. En todos

los casos se administraba intraoperatoriamente una dosis de metamizol (40 mg.kg^{-1}), excepto si presentaba alergia al mismo en cuyo caso se administraba una dosis de paracetamol ($7.5\text{-}15 \text{ mg.kg}^{-1}$), como analgesia preventiva. También se administraba ranitidina (1.5 mg.kg^{-1}) y ondansetrón (0.1 mg.kg^{-1}) para profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios.

Se administraba una perfusión de una solución de *ringer lactato*, administrándose en total 10 ml.kg^{-1} a lo largo de toda la intervención, y posteriormente se dejaba como mantenimiento de la vía periférica.

Tras finalizar el procedimiento quirúrgico se suspendía el agente inhalatorio correspondiente (sevoflurano o desflurano), sin aumentar el flujo de gas fresco, y se retiraba la mascarilla laríngea cuando el niño se movía conscientemente o cuando realizaba apertura ocular, según la técnica habitual. Posteriormente se trasladaba al niño a la URPA cuando tenía movimientos espontáneos coordinados, SpO_2 estable sin oxigenoterapia y buena mecánica respiratoria.

En todos los pacientes se valoraba el grado de agitación postoperatoria según la escala PAED (tabla 12) a los 5 y a los 15 min de estancia en la URPA, así como su duración y se anotaba si precisaba de alguna intervención o terapia. Esta evaluación se realizaba por la enfermera responsable de la URPA, que desconocía el grupo de estudio del paciente (“ciego”). Según la bibliografía consultada, se considera AP cuando la puntuación en la escala PAED era ≥ 10 . Si el niño estaba dormido en el momento de la medición, se le consideraba como “no agitado” y se le daba una puntuación de 0. Se valoraba la intensidad de dolor según la escala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consability*) (tabla 13) para los pacientes no colaboradores, y mediante la escala FPS (*Faces Pain Scale*) (figura 7) en los pacientes colaboradores por la enfermera responsable, definiéndose 5 grados de dolor según la puntuación obtenida en la escala: no dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor máximo. Si la enfermera consideraba que el niño tenía dolor, se administraba una dosis de paracetamol iv. Se anotaba también el tiempo de ingreso en URPA, y si había alguna incidencia o complicación (vómito, sangrado). Todos estos datos eran recogidos en un cuaderno de recogida de datos diseñado para tal fin (Anexo II). Cuando la puntuación en la escala de recuperación postanestésica de Aldrete modificada era de 9 o 10 (tabla 14) el niño era dado de alta al Hospital de Día, y siempre después de 20 min como mínimo.

Material y métodos

A los 15 días del procedimiento, mediante llamada telefónica al familiar o tutor del niño, se evaluaban otras variables (vómitos, aspecto de la herida quirúrgica, reingreso, etc.) y a la vez interrogamos sobre cambios de comportamiento en el niño. Para evaluar los cambios de comportamiento se adaptó la escala PHBQ (tabla 15), compuesta por 27 ítems, en las siguientes categorías de síntomas (para mayor facilidad para los padres): *alteraciones de la conducta (hiperactividad, dificultad de separación de los padres, apatía)*, *alteraciones del sueño (pesadillas, despertares nocturnos)*, *alteraciones del apetito y enuresis nocturna*. Se realizaba otra llamada telefónica 30 días después si la complicación o cambio de comportamiento persistía y hasta su resolución.

Finalmente, durante la llamada telefónica se hacía una encuesta de satisfacción tipo *Likert* (tabla 16) preguntando a los padres sobre su nivel de satisfacción con la asistencia perioperatoria, como control de calidad, así como si hubo algún aspecto que no les había gustado y si tenían alguna sugerencia.

Tabla 9. Escala de ansiedad preoperatoria de Yale modificada (YPAS-m) en niños antes de pasar a quirófano¹²⁸

Actividades Valor:	Puntos
1. El niño mira a su alrededor, curioso, juega, lee (o tiene otras conductas adecuadas para la edad); se mueve en el aérea preanestésica para conseguir juguetes o ir hacia sus familiares, puede moverse en dirección al equipo médico	0.25
2. El niño no explora ni juega, mira hacia abajo, juega con sus manos o chupa su dedo pulgar (o sábanas); puede sentarse cerca a los miembros de su familia mientras juega o puede mostrar una cualidad maniaca mientras juega	0.50
3. El niño se mueve sin concentrarse en los juguetes dirigiéndose hacia los miembros de su familia, sus movimientos no están conectados a la actividad, son desenfrenados o agitados; se retuerce y se mueve en la mesa quirúrgica; rechaza la máscara facial; agarra a los miembros de su familia	0.75
4. Intenta escapar, golpea con pies y manos, mueve todo el cuerpo; en la sala de espera corre sin propósito, no mira los juguetes, no quiere apartarse de los miembros de su familia y se aferra a ellos desesperadamente	1.00

(sigue en página siguiente)

Vocalización:	Puntos
1. Lee, plantea preguntas, hace comentarios, ríe, responde preguntas rápidamente	0.17
2. Responde a los adultos pero susurra, balbucea o sólo mueve su cabeza	0.33
3. Silencioso, no emite sonidos ni responde a los adultos	0.50
4. Lloro, emite gemidos y gruñidos o llora silenciosamente	0.67
5. Lloro gritando “no”	0.83
6. Llanto fuerte y sostenido	1.00
Expresividad de Emocional	Puntos
1. Feliz, sonriente o concentrado en el juego	0.25
2. Neutral, no hay una expresión facial discernible	0.50
3. Preocupado, asustado, triste, o con lágrimas en los ojos	0.75
4. Angustiado, llorando, descontrolado, ojos ampliamente abiertos	1.00
Estado de Alerta	Puntos
1. Alerta, mira a su alrededor ocasionalmente, presta atención o sigue las acciones del anestesiólogo	0.25
2. Retraído, calmado y silencioso. Puede chupar su dedo pulgar. Su cara puede lucir como la de un adulto	0.50
3. Atento, mira a su alrededor rápidamente, sobresaltado con los sonidos, ojos abiertos ampliamente, el cuerpo está tenso	0.75
4. Se queja de pánico, llora, huye o se gira ante las demás personas	1.00
Interacción con los Miembros de su Familia	Puntos
1. El niño está concentrado mientras juega, está sentado tranquilo o muestra un comportamiento apropiado a su edad y no necesita a miembros de su familia; puede interactuar con los miembros de su familia si ellos inician la interacción	0.25
2. Busca interacción con los miembros de su familia (se acerca a ellos y les habla en caso de que estos estuvieran en silencio previamente), busca y acepta que lo carguen, puede recostarse en sus acompañantes	0.50
3. Busca en silencio a sus familiares, aparentemente observa sus acciones, no busca contacto o consolación pero lo acepta si se le es ofrecido. Se aferra en sus acompañantes	0.75
4. Mantiene a los miembros de su familia alejados o pueden salir corriendo; puede empujar a los miembros de su familia o aferrarse desesperadamente a ellos no dejándolos ir	1.00

El mejor comportamiento observado en cada una de las cinco categorías es la puntuación para esa categoría. Cada área tiene un número diferente de elementos (cuatro o seis). La puntuación de cada categoría se suma a las demás y se multiplica por 20. El umbral para considerar a los pacientes con ansiedad es mayor de 30

Tabla 10. Comportamiento del niño durante la separación de los padres e inducción anestésica

Comportamiento del niño (valor)		
Tranquilo y colaborador (0)	Ansioso o lloroso (1)	Agitado y no cooperador (2)

Tabla 11. Tamaños de mascarillas laríngeas en función del peso del paciente

Número de Mascarilla Laríngea	Peso
1	Menor de 5 kg
1.5	5-10 kg
2	10-20 kg
2.5	20-30 kg
3	30-50 kg
4	Más de 50 kg

Abreviaturas: kg: kilogramo

Tabla 12. Puntuación de la escala PAED² a los 5 y 15 min de estancia en URPA

ÍTEMS	GRADOS (puntos)					PUNTUACIÓN	
						5 min	15 min
1.- El niño establece contacto con el cuidador	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
2.- Las acciones del niño son con un propósito	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
3.- El niño está alerta con su entorno	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
4.- El niño está inquieto	Extremo (4)	Mucho (3)	Un poco (2)	Muy poco (1)	Nada (0)		
5.- El niño está inconsolable	Extremo (4)	Mucho (3)	Un poco (2)	Muy poco (1)	Nada (0)		

Se considera agitación postoperatoria una puntuación mayor o igual a 10. Abreviaturas: min: minutos

Tabla 13. Escala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consability*) de dolor para niños no colaboradores¹²⁹

ÍTEMS	PUNTUACIÓN		
	0	1	2
Cara	Cara relajada, expresión neutra	Arruga la nariz	Mandíbula tensa
Piernas	Relajadas	Inquietas	Golpea con los pies
Actividad	Acostado y quieto	Se dobla sobre el abdomen encogiéndose las piernas	Rígido
Llanto	No llora	Se queja, gime	Llanto fuerte
Capacidad de consuelo	Satisfecho	Puede distraerse	Dificultad para consolarlo

La puntuación total oscila entre 0-10. 0: no dolor; 1-2: dolor leve; 3-5: dolor moderado; 6-8: dolor intenso; 9-10: máximo dolor.

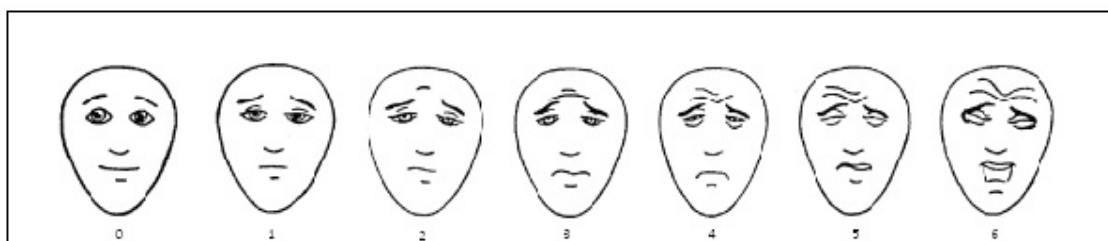


Figura 7. Escala FPS (*Faces Pain Scale*) de dolor para niños colaboradores¹³⁰. La puntuación total oscila entre 0-6. 0: no dolor; 1-2 dolor leve; 3-4: dolor moderado; 5: dolor intenso; 6: máximo dolor.

Tabla 14. Escala de Aldrete modificada¹³¹

Características	Grados	Puntos
Actividad	Mueve las 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
	Mueve dos extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
	Incapaz de mover extremidades	0
Respiración	Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
	Disnea o limitación de la respiración	1
	Apnea	0
Circulación	Diferencia de TA menor o igual 20% del nivel preanestésico	2
	Diferencia de TA 20-50% del nivel preanestésico	1
	Diferencia de TA superior a 50% del nivel preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
Saturación de O₂	Superior a 92% con aire ambiente	2
	Necesita O ₂ para mantener SpO ₂ >90%	1
	Menor de 90% con O ₂	0

*Para ser dado de alta de la URPA es necesario una puntuación mayor o igual a 9 puntos.
Abreviaturas: TA: tensión arterial; SpO₂: saturación arterial de oxígeno; O₂: oxígeno*

Tabla 15. Escala de cambios de comportamiento PHBQ (*Post Hospital Behavior Questionnaire*)¹¹⁸

Ítem
1. ¿Se enfada cuando se tiene que ir a la cama?
2. ¿Se enfada cuando tiene comer?
3. ¿Pierde el tiempo tumbado o sentado sin hacer nada?
4. ¿Necesita un chupete?
5. ¿Tiene miedo cuando sale de casa con sus padres?
6. ¿Muestra desinterés sobre lo que ocurre a su alrededor?
7. ¿Moja la cama por las noches?
8. ¿Se muerde las uñas?
9. ¿Se enfada cuando le dejáis solo unos minutos?
10. ¿Necesita mucha ayuda para realizar cosas?
11. ¿Es difícil conseguir que esté interesado en hacer cosas como jugar a los muñecos?
12. ¿Parece evitar o tener miedo a hacer cosas nuevas?
13. ¿Tiene dificultades para tomar decisiones?
14. ¿Tiene rabietas?
15. ¿Es difícil conseguir que hable con vosotros?
16. ¿Se enfada cuando alguien habla de médicos o de hospitales?
17. ¿Te sigue por toda la casa?
18. ¿Trata de mantener o de conseguir vuestra atención?
19. ¿Tiene miedo a la oscuridad?
20. ¿Tiene pesadillas o se levanta por la noche llorando?
21. ¿Tiene movimientos intestinales irregulares?
22. ¿Tiene problemas para dormir?
23. ¿Se muestra tímido con extraños?
24. ¿Tiene poco apetito?
25. ¿Tiende a desobedecerlos?
26. ¿Rompe muñecos u otros objetos?
27. ¿Se chupa los dedos?

Para cada ítem, los padres comparan el comportamiento típico del niño antes de la hospitalización con su comportamiento durante la primera semana post-hospitalización, y le dan una puntuación del 1 al 5: 1=Mucho menos que antes, 2= Menos que antes, 3= Igual que antes, 4= Más que antes, 5=Mucho más que antes.

Tabla 16. Encuesta de satisfacción

¿Qué les pareció la experiencia perioperatoria?			
Muy buena	Buena	Regular	Mala

3.4 Variables

Se evaluaban las siguientes variables, todas ellas se recogían en el cuaderno de recogida de datos (CRD), que se adjunta en el Anexo II:

- *Datos demográficos*: edad, sexo, raza, peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
- *Tratamiento actual* (Sí (especificar)/No).
- *Turno de cirugía* (Mañana/Tarde).
- *Ansiedad preoperatoria*, medida mediante la escala m-YPAS (tabla 9).
- *Premedicación con midazolam* (Sí/No).
- *Procedimiento quirúrgico*: herniorrafia inguinal uni/bilateral, herniorrafia umbilical, orquidopexia, circuncisión, prepucioplastia, hidrocelectomía, otra (especificar).
- *Calidad de la inducción anestésica*, definida como el comportamiento del niño al comienzo de la inducción anestésica, y clasificado como: calmado y cooperativo, ansioso o lloroso, agitado o no cooperativo.
- *Agente inhalatorio* utilizado para el mantenimiento anestésico (Sevoflurano/Desflurano).
- *Anestesia regional*: bloqueo nervioso periférico (iliohipogástrico-ilioinguinal/peneano/incisional), o ninguna (especificar causa).
- *Medicación anestésica concomitante*: Bolo de propofol iv durante la inducción anestésica, fentanilo, ondansetrón, metamizol, etc.
- *Duración de la intervención quirúrgica* (minutos).
- *Complicaciones intraoperatorias* (Sí/No): laringoespasmo, broncoespasmo, tos, bradicardia (descenso de más del 20% de frecuencia cardíaca basal), otra (especificar).
- *Tiempo de despertar*, definido como el tiempo desde que se suspendía el agente inhalatorio correspondiente hasta que el niño se movía conscientemente o cuando realizaba apertura ocular (minutos).
- *Tiempo de estancia en la URPA*, definido como el tiempo desde que el niño entraba en la URPA hasta que era dado de alta al Hospital de Día (minutos).
- *Agitación postoperatoria*, medida mediante la escala PAED (tabla 12) a los 5 y a los 15 minutos desde la llegada a la URPA.

- *Duración de la AP* (Más/Menos de 5 minutos), si precisa de alguna intervención o terapia, y consecuencias (se arranca la vía, drenajes, etc.).
- *Necesidad de medicación analgésica en la URPA* (Sí (especificar)/No).
- *Intensidad de dolor* según la escala FLACC (tabla 13) para los pacientes no colaboradores, y según la escala FPS (figura 7) para los pacientes colaboradores, medida cuando el paciente estaba despierto o si se apreciaban signos de dolor.
- *Complicaciones en la URPA*: náuseas y/o vómitos, sangrado, otra (especificar).
- *Complicaciones postoperatorias*, definida como aquella que aparece desde el alta hospitalaria y durante las primeras 48-72 horas del postoperatorio: vómitos, dolor, sangrado o hematoma (que precise acudir a consulta), infección de la herida quirúrgica (definida cuando aparece un exudado purulento que precisa tratamiento antibiótico), etc.
- *Cambios tardíos de comportamiento*: alteración de la conducta, alteración del apetito, alteración del sueño, enuresis nocturna.
- *Nivel de satisfacción paterna con el proceso*: muy bueno, bueno, regular, malo.
- *Aspectos negativos del proceso/sugerencias*.

3.5 Metodología estadística

En el bloque quirúrgico del Hospital Infantil La Paz, de media se realizan unas 4-5 intervenciones semanales de CMA de cirugía pediátrica, lo que supone unos 16 mensuales. Con este ritmo calculamos que se podían incluir en el estudio aproximadamente 240 pacientes en 15 meses. En una población de 240 pacientes, para obtener una incidencia estimada de 30% (según revisión bibliográfica) con una precisión del 5% con un $\alpha = 5\%$ y estimando una pérdida del 5%, se requeriría una muestra de al menos 200 pacientes.

Los descriptivos calculados para cada una de las variables cualitativas fueron el porcentaje y el número de muestras de cada una de las clases dentro de una variable dada. Para las variables cuantitativas se calculó la media \pm error estándar.

Las diferencias entre las distintas variables consideradas en este trabajo (incluyendo la frecuencia, características e intensidad de AP) entre los pacientes tratados con los diferentes anestésicos y/o premedicación se analizaron mediante regresiones logísticas bivariantes debido a la naturaleza categórica de las variables dependientes. La única excepción fueron los análisis de comparación de las variables relacionadas con la AP a los 5 y a los 15 minutos. En este caso se utilizó el test de *Wilcoxon* para muestras pareadas cuando la variable predictora era continua y no-paramétrica, ya que los valores de cada variable a los 5 y a los 15 minutos no son independientes. Cuando la variable predictora era cualitativa, se emplearon análisis de contingencia usando el estadístico Chi-Cuadrado.

Para la elaboración de un modelo multivariante predictivo de la AP se utilizaron modelos de regresión logística. La regresión logística es un caso particular de los Modelos Lineales Generalizados¹³² para variables dependientes con rango entre 0 y 1. Por lo tanto, es especialmente útil para modelizar porcentajes o probabilidades. También se utiliza para clasificar respuestas binomiales y puede ser adaptado para el caso multinomial. Estos modelos cuantifican la importancia de la relación existente entre cada una de las variables predictoras y la variable dependiente, lo que lleva implícito también clarificar la existencia de interacciones entre variables predictoras, y también permiten calcular el *odds ratio* para cada variable predictora. En el caso de variables categóricas o binomiales, el *odds ratio* (OR) cuantifica el cambio de probabilidad que se produce por el cambio en la categoría de una variable dada respecto a la categoría de esa misma variable marcada como referencia. En el caso de variables continuas, el OR representa el cambio en la probabilidad logística al aumentar una unidad la variable predictora; es decir, identifica la tendencia general del comportamiento de la variable respuesta frente a la variable a predecir. En resumen, el objetivo primordial que resuelve esta técnica es el de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, habitualmente binomial, la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de los mismos. Las principales ventajas de la regresión logística son: 1) Es una herramienta muy flexible en cuanto a la naturaleza de las variables explicativas, pues éstas pueden ser numéricas y categóricas. 2) Es robusta con respecto al incumplimiento moderado del supuesto de igualdad de las matrices de covarianza entre grupos (heterocedasticidad). 3) No hace supuestos sobre la distribución de las variables independientes, ya que en el modelo estas no son

consideradas como variables aleatorias. 4) Permite el uso de múltiples variables con relativamente pocos casos.

La selección de las variables a incluir en el modelo de regresión logística se realiza por el método de regresión paso a paso (*stepwise*). Este método engloba una serie de procedimientos de selección automática de variables significativas basados en la inclusión o exclusión de las mismas en el modelo de una manera secuencial. Se pueden dividir los algoritmos en dos categorías: 1) Selección “*forward stepwise*”: el algoritmo comienza únicamente con el valor de la ordenada en el origen, de modo que todas las variables predictoras están excluidas del modelo, e incorpora secuencialmente en el modelo aquellas variables predictoras que mejoran el ajuste del modelo. 2) Eliminación “*backward stepwise*”: comienza con un modelo completo que incluye todas las variables predictoras, y elimina aquellas con menor impacto en el ajuste hasta una determinada regla de parada. 3) Selección “*stepwise*”: este método es una combinación de los dos procedimientos anteriores, comienza como la regresión “*forward stepwise*”, pero en cada paso se plantea si todas las variables introducidas en el modelo deben de permanecer. El algoritmo termina cuando ninguna variable entra o sale del modelo. La elección de qué variables introducir o eliminar en el modelo en cada paso viene dado por el valor de AIC (*Akaike's Information Criterion*). La validación de los modelos predictivos de regresión logística múltiple se llevó a cabo estimando la R^2 -McFadden. La R^2 -McFadden indica la proporción de la varianza explicada por el modelo. Para todos los análisis se empleó el paquete estadístico R (R Core Team 2014)¹³³.

4 RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo

En nuestro estudio se reclutaron 200 pacientes, de los cuales 17 se excluyeron después de ser aleatorizados por no cumplir el protocolo o precisar ingreso hospitalario tras la cirugía. Finalmente 183 pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis.

4.1.1 Datos generales

4.1.1.1 Datos demográficos

Un análisis descriptivo de los pacientes, con las distribuciones por edades, periodos de desarrollo, peso, IMC, sexo, raza y estado físico se muestra en la tabla 17. El 100% de los pacientes incluidos eran ASA I-II.

Tabla 17. Características demográficas

Variable		media±EE	n/n total (%)
Edad (años)		5.6±0.3	
Periodo de desarrollo	0: 1-8 meses		4/183 (2%)
	1: >8 meses-3 años		62/183 (34%)
	2: >3 años-5 años		41/183 (22%)
	3: >5 años-8 años		33/183 (18%)
	4: >8 años		43/183 (24%)
Peso (kg)		23±1	
IMC (kg/m ²)		16.9±3.3	
Sexo	Hombre		140/183 (76%)
	Mujer		43/183 (24%)
Raza	Caucásico		176/183 (96%)
	Oriental		1/183 (0.5%)
	Negro o mestizo		6/183 (3.5%)
Estado físico	ASA I-II		183/183 (100%)

Abreviaturas: EE: error estándar; n: número de pacientes; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal; m: metros; ASA: estado físico según la American Society of Anesthesiologists

4.1.1.2 Procedimientos quirúrgicos

Un 72% (133/183) de las cirugías se realizaron en turno de mañana, y un 28% (50/183) en turno de tarde. La duración media (media \pm error estándar) de las cirugías fue de 26.7 \pm 1.3 min.

Se incluyeron procedimientos de herniorrafia (inguinal, epigástrica o umbilical, e hidrocelectomías), orquidopexia, circuncisión y prepucioplastia, extirpación de tumoración de partes blandas (quiste cola de ceja, ganglión, etc.), y otras (retirada de PAC (*port-a-cath*), exploración genital, etc.). La distribución porcentual por diagnósticos, así como el número de pacientes por diagnóstico, se muestra en la figura 8.

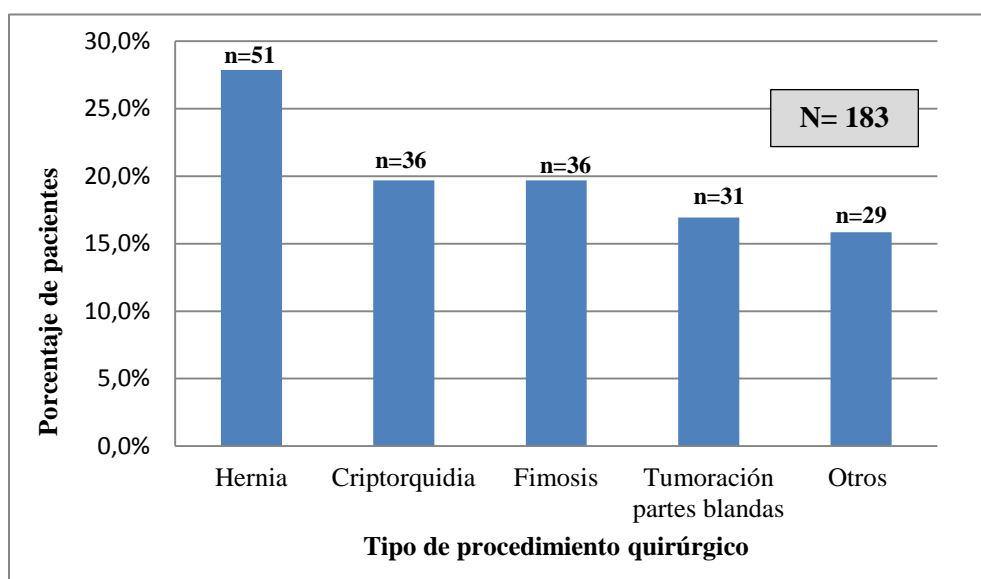


Figura 8. Procedimientos quirúrgicos (porcentajes y número de pacientes). Abreviaturas: *n*: nº de pacientes; *N*: nº de pacientes totales

4.1.1.3 Datos clínicos

De los 183 pacientes incluidos en nuestro estudio, la distribución según el anestésico administrado (el agente inhalatorio, la premedicación con midazolam y el propofol), así como la presencia de ansiedad preoperatoria, el comportamiento durante la inducción anestésica (calidad de la inducción), el tiempo de despertar de la anestesia, el tiempo en URPA y la presencia de dolor en la URPA, se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Datos clínicos

Variable		media±EE	n/n total (%)
Agente anestésico	Sevoflurano		91/183 (49.7%)
	Desflurano		92/183 (50.3%)
Propofol	No		105/183 (57.4%)
	Sí		78/183 (42.6%)
Premedicación con midazolam	No		112/183 (61.2%)
	Sí		71/183 (38.8%)
Ansiedad preoperatoria	No		113/183 (61.7%)
	Sí		70/183 (38.3%)
Calidad de la inducción	Calmado y cooperativo (0)		138/183 (75.4%)
	Ansioso o lloroso (1)		26/183 (14.2%)
	Agitado (2)		19/183 (10.4%)
Tiempo despertar (min)		7.0 ±0.2	
Tiempo de estancia en URPA (min)		44.8±1.6	
Medicación analgésica en URPA	No		135/183 (73.8%)
	Sí		48/183 (26.2%)
Dolor en URPA	No dolor		108/183 (59%)
	Dolor leve		39/183 (21.3%)
	Dolor moderado		24/183 (13.1%)
	Dolor intenso		12/183 (6.6%)
	Máximo dolor		0/183 (0%)

Abreviaturas: EE: error estándar; n: número de pacientes; min: minutos; URPA: unidad de recuperación postanestésica

4.2 Resultados

4.2.1 Incidencia de la AP

Uno de los objetivos principales de este estudio es el análisis de la incidencia de la AP. Un 21.3% de los pacientes presentaron AP en algún momento de su estancia en la URPA (AP global), es decir, a los 5 o a los 15 min, o en ambos. El 18% de los pacientes mostraron AP a los 5 min, y el 8.2% a los 15 min. En 4.9% de los pacientes se detectó AP a los 5 y a los 15 min, y se consideró como AP recidivante o prolongada (tabla 19 y figura 9).

Tabla 19. Incidencia de AP

Incidencia de AP en URPA	
A los 5 min	33/183 (18%)
A los 15 min	15/183 (8.2%)
Recidivante o prolongada (5 y 15 min)	9/183 (4.9%)
Global	39/183 (21.3%)

Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria; URPA: unidad de recuperación postanestésica; min: minutos

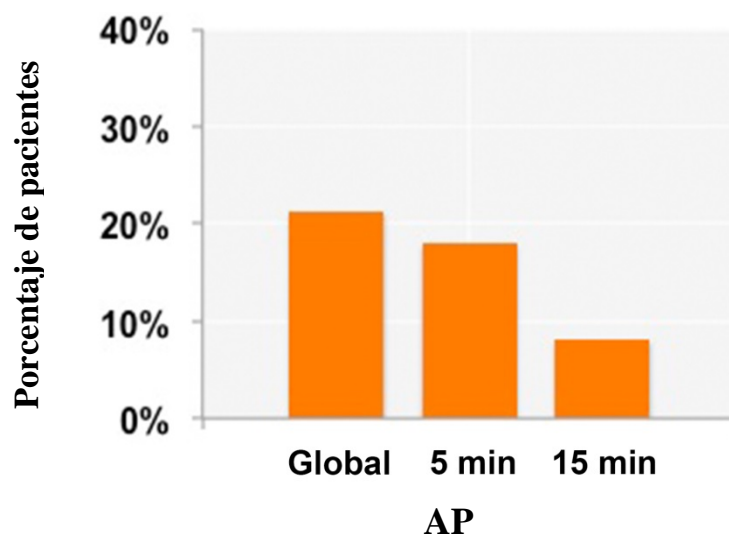


Figura 9. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP global, AP a los 5 y 15 minutos de estancia en la URPA. *Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria; min: minutos*

4.2.2 Intensidad de la AP

La intensidad de la AP a los 5 y 15 min de estancia en la URPA, se obtuvo usando la puntuación media de la escala PAED, en la que 0 indica no AP, y 20 máxima intensidad de AP (tabla 7 y figura 4).

Para analizar la variación de las puntuaciones de intensidad de la AP entre los 5 y los 15 min se consideró la variable intensidad como cuantitativa, y se realizó un test de *Wilcoxon* para muestras pareadas. El promedio \pm error estándar de la intensidad de AP a los 5 y 15 min fue de 3.9 ± 0.4 versus (vs) 2.4 ± 0.3 ($p < 0.005$) (Figura 10), lo que indica que cuando se produce el cuadro de AP, la intensidad del mismo es mayor inmediatamente después de la intervención y es menos intensa si ha transcurrido más tiempo.

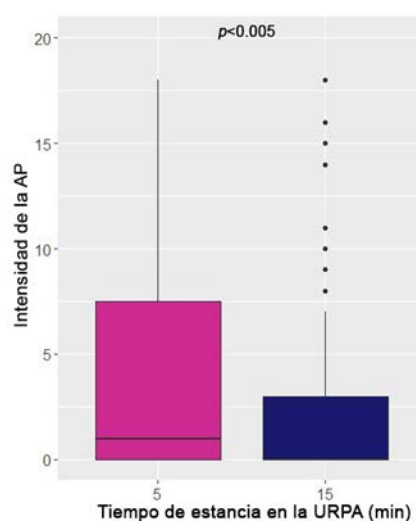


Figura 10. Representación gráfica de los valores medios de intensidad de AP a los 5 y a los 15 minutos. Abreviaturas: URPA: unidad de recuperación postanestésica, AP: agitación postoperatoria; min: minutos; p: p valor

En la figura 11 se muestran los porcentajes de pacientes para cada puntuación de la escala PAED, a los 5 y a los 15 min. A los 15 min, aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una puntuación de 0, mientras que a los 5 min solo un 10% tenían esa puntuación.

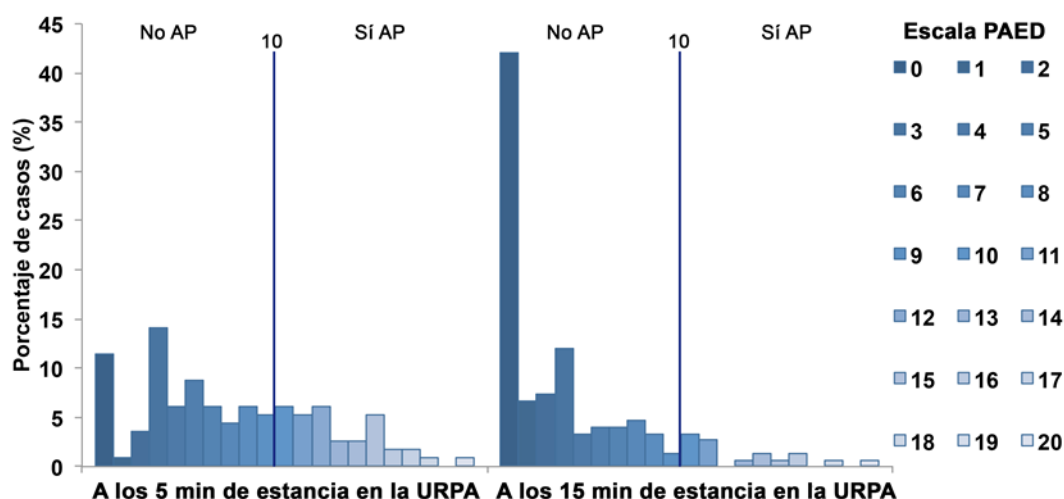


Figura 11. Representación gráfica de los porcentajes de pacientes para cada puntuación de la escala PAED a los 5 y 15 minutos. *Abreviaturas: URPA: unidad de recuperación postanestésica; AP agitación postoperatoria; min: minutos*

4.2.3 Análisis de la influencia del agente anestésico inhalatorio, el propofol y el midazolam en la incidencia e intensidad de AP

Los anestésicos utilizados en el presente estudio fueron sevoflurano (SEVO) en el 49.7% de los pacientes y desflurano (DES) en 50.3%. Además 38.8% de los pacientes fueron premedicados con midazolam y a 42.6% se les suministró una dosis de propofol (tabla 18).

La edad de los pacientes anestesiados con SEVO (5.1 ± 0.4) fue bastante similar, sin diferencias significativas, respecto a los anestesiados con DES (6.2 ± 0.45) ($p=0.1695$). La edad de los pacientes premedicados con midazolam (3.9 ± 0.3) fue significativamente menor que la de los no premedicados (6.8 ± 0.4) ($p=0.00003$). También, la edad de los pacientes a los que se les suministró propofol (6.7 ± 0.5) fue significativamente mayor que la edad de los que no se les suministró (4.9 ± 0.3) ($p=0.0057$).

Hay diferencias en la edad de los grupos debido a que los pacientes más pequeños son premedicados con midazolam antes de pasar a quirófano, pues son los que mayor ansiedad de separación paterna tienen; y en cuanto al propofol, éste se administra como dosis única a los pacientes mayores en algunos casos, para conseguir mayor profundidad anestésica para la colocación de la mascarilla laríngea durante la inducción. Como no todos los grupos eran homogéneos respecto a la edad, se analizó esta variable en forma de “ΔEdad o incremento de edad”, y su influencia en la AP.

En la tabla 20 se muestran las diferencias entre todos los pacientes anestesiados con SEVO frente a DES, en cuanto a incidencia de AP global e intensidad de AP a los 5 min. Ambas fueron menores en el caso del DES, pero estas diferencias no fueron significativas. Además, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la AP según el Δ Edad ($p < 0.0001$), teniendo más incidencia de AP los de menor edad. A los 5 (y a los 15 min) de estancia en la URPA también hubo diferencias significativas en la intensidad de la AP según la edad ($p = 0.0057$ y $p = 0.0053$ respectivamente), teniendo mayor intensidad de AP los pacientes de menor edad (tabla 20). Además, en el punto 4.2.7 se analiza la relación entre los rangos de edad (o periodos de desarrollo) y la AP.

Tabla 20. Efecto del agente inhalatorio en la incidencia e intensidad de AP e influencia de la edad

Grupo	Incidencia AP global (%)	p^*	Intensidad AP (a los 5 min)	p^{**}
SEVO	24/91 (26.4%)	0.1847	4.2±0.6	0.4682
DES	15/92 (16.3%)		3.7±0.5	
Efecto de la edad				
Δ Edad ₁		$p < 0.0001$	Δ Edad ₂	$p = 0.0057$

La incidencia AP global se muestra como n° de pacientes con AP/n° de pacientes totales y % (porcentaje de pacientes con AP). La intensidad AP a los 5 min se muestra como media \pm error estándar.

p^* : p valor de incidencia de AP global; p^{**} : p valor de intensidad de AP (regresión logística).
Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria; SEVO: sevoflurano; DES: desflurano; min: minutos; Δ Edad₁: incremento de la edad sobre la incidencia de AP global; Δ Edad₂: incremento de la edad sobre la intensidad de la AP a los 5 min

Para analizar el efecto del uso de SEVO o DES y de su combinación o no con midazolam (MDZ) y/o propofol (PROP), se realizó un análisis de regresión logística. Se generó la variable combinación de fármacos compuesta por 8 clases según las combinaciones de anestésico: SEVO, DES, SEVO+MDZ, DES+MDZ, SEVO+PROP, DES+PROP, SEVO+MDZ+PROP, DES+MDZ+PROP. A continuación se realizaron comparaciones dos a dos entre los diferentes fármacos para evaluar el efecto específico de cada fármaco en la incidencia e intensidad de la AP, y se evaluó si había diferencias significativas o no en la edad de cada grupo (tabla 21 y 22).

4.2.3.1 Incidencia de la AP

Respecto al efecto del agente inhalatorio, como muestra la tabla 21, en todos los grupos el DES disminuye la incidencia de AP respecto al SEVO. Sin embargo, esta no es una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos. Además, todas las combinaciones que incluyen SEVO y DES son homogéneas respecto a la edad (no hay diferencias significativas), exceptuando el grupo que sólo recibió DES o SEVO (7.1 ± 0.8 años y 4.7 ± 0.6 años respectivamente, $p=0.03$). Por lo tanto, existe una tendencia general a que el DES disminuye la incidencia de AP respecto al SEVO, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa, pudiendo decir que este hallazgo es independiente de la edad en todos los grupos, salvo en el grupo SEVO vs DES exclusivamente.

En cuanto al efecto del midazolam, no se encontraron diferencias significativas en el grupo DES frente al grupo DES+MDZ ($p=0.49$), no obstante, este grupo no es comparable pues difiere significativamente respecto a la edad ($p=0.0014$). Sin embargo, en los pacientes con SEVO se encontró que el grupo SEVO+MDZ tuvo más incidencia de AP (44.4%) frente al grupo SEVO aislado (29%) ($p=0.043$). No obstante la diferencia del promedio de edad en estos grupos fue de 1 año, y aunque no es estadísticamente significativa (3.7 ± 0.3 y 4.8 ± 0.6 , $p=0.138$) (tabla 21), tampoco es estrictamente homogéneo respecto a la edad.

Respecto al efecto del propofol, se compararon dos grupos: SEVO frente a SEVO+PROP, y DES frente a DES+PROP. En ambos casos el propofol disminuía de forma importante la incidencia de AP, rozando la significación estadística en el caso del DES ($p=0.0685$) (tabla 21). Además en este último caso el grupo era bastante homogéneo respecto a la edad ($p=0.27$); pero no así en el grupo de SEVO donde los pacientes con SEVO+PROP tenían más edad (7.3 ± 0.9 vs 4.7 ± 0.6 años, $p=0.027$).

Tabla 21. Efecto de la combinación de fármacos en la incidencia de la AP global. Evaluación del efecto del agente inhalatorio, del midazolam y del propofol

Combinación de fármacos	Incidencia AP global (%)	p^*	Edad (media±EE)	p^{**}
Efecto del agente inhalatorio				
SEVO	10/34 (29%)	0.108	4.7±0.6	0.03
DES	4/27 (14.8%)		7.1±0.9	
SEVO+MDZ	8/18 (44.4%)	0.626	3.7±0.4	0.96
DES+MDZ	8/26 (30.7%)		3.7±0.5	
SEVO+PROP	3/24 (12.5%)	0.808	7.3±0.9	0.36
DES+PROP	1/27 (3.7%)		8.5±0.9	
SEVO+MDZ+PROP	3/15 (20%)	0.990	4.0±0.6	0.70
DES+MDZ+PROP	2/12 (16.6%)		4.5±0.9	
Efecto del midazolam				
SEVO	10/34 (29%)	0.043	4.7±0.6	0.138
SEVO+MDZ	8/18 (44.4%)		3.7±0.4	
DES	4/27 (14.8%)	0.496	7.1±0.9	0.0014
DES+MDZ	8/26 (30.7%)		3.7±0.5	
Efecto del propofol				
SEVO	10/34 (29%)	0.429	4.7±0.6	0.0273
SEVO+PROP	3/24 (12.5%)		7.3±0.9	
DES	4/27 (14.8%)	0.0685	7.1±0.9	0.27
DES+PROP	1/27 (3.7%)		8.5±0.9	

La incidencia AP global se muestra como n° de pacientes con AP/n° de pacientes totales y % (porcentaje de pacientes con AP). La edad se muestra como media \pm error estándar.

p^* : p valor de incidencia de AP; p^{**} : p valor de edad (regresión logística).

Abreviaturas: n: n° de pacientes con AP/ n° de pacientes total; %: porcentaje de pacientes con AP; AP: agitación postoperatoria; EE: error estándar; SEVO: sevoflurano; DES: desflurano; MDZ: midazolam; PROP: propofol

4.2.3.2 Intensidad de la AP

Como muestra la tabla 22, en todos los grupos el DES disminuía la intensidad de la AP, aunque esto fue sólo significativo en el grupo SEVO+MDZ frente a DES+MDZ ($p=0.0438$), siendo este grupo homogéneo respecto a la edad. El grupo de sólo SEVO y el de sólo DES no son homogéneos en cuanto a la edad (4.7 \pm 0.6 vs 7.1 \pm 0.9 años, $p=0.03$), y por tanto no son comparables.

Como ocurría con la incidencia de AP, el midazolam aumenta la intensidad de AP de forma significativa en el grupo de SEVO+MDZ frente al grupo SEVO (tabla 22). La diferencia del promedio de edad en estos grupos fue de 1 año, y esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.138$).

Resultados

El propofol disminuía la intensidad de AP, y de forma significativa en el grupo DES ($p=0.0264$) (tabla 22). En el grupo con SEVO la edad no es homogénea.

Tabla 22. Efecto de la combinación de fármacos en la intensidad de la AP a los 5 min de estancia en la URPA. Evaluación del efecto del agente inhalatorio, del midazolam y del propofol.

Combinación de fármacos	Intensidad AP a los 5 min	p^*	Edad (media±EE)	p^{**}
Efecto del agente inhalatorio				
SEVO	4.0±0.9	0.0625	4.7±0.6	0.03
DES	4.6±0.7		7.1±0.9	
SEVO+MDZ	6.7±1.4	0.0438	3.7±0.4	0.96
DES+MDZ	5.4±1.1		3.7±0.5	
SEVO+PROP	3.3±0.9	0.7145	7.3±0.9	0.36
DES+PROP	2.0±0.6		8.5±0.9	
SEVO+MDZ+PROP	3.3±1.6	0.1431	4.0±0.6	0.70
DES+MDZ+PROP	1.6±1.1		4.5±0.9	
Efecto del midazolam				
SEVO	4.0±0.9	0.0043	4.7±0.6	0.138
SEVO+MDZ	6.7±1.4		3.7±0.4	
DES	4.6±0.7	0.4910	7.1±0.9	0.0014
DES+MDZ	5.4±1.1		3.7±0.5	
Efecto del propofol				
SEVO	4.0±0.9	0.1706	4.7±0.6	0.0273
SEVO+PROP	3.3±0.9		7.3±0.9	
DES	4.6±0.7	0.0264	7.1±0.9	0.27
DES+PROP	2.0±0.6		8.5±0.9	

La intensidad AP a los 5 min se muestra como media \pm error estándar. La edad se muestra como media \pm error estándar.

p^* : p valor de intensidad de AP; p^{**} : p valor de edad (regresión logística).

Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria; EE: error estándar; min: minutos; SEVO: sevoflurano; DES: desflurano; MDZ: midazolam; PROP: propofol

4.2.4 Efecto del agente anestésico en las características de la AP

Las características de la AP se analizaron determinando la puntuación media en cada uno de los cinco ítems por los que está compuesta la escala PAED:

- Ítem 1: El niño establece contacto con el cuidador
- Ítem 2: Las acciones del niño son con un propósito
- Ítem 3: El niño está alerta con su entorno

- Ítem 4: El niño está inquieto
- Ítem 5: El niño está inconsolable

Estos ítems pueden recibir una puntuación de 0 a 4. Para los ítems 1 al 3 se puntuó como: nada (4), muy poco (3), un poco (2), mucho (1), extremo (0); para los ítems 4 y 5: nada (0), muy poco (1), un poco (2), mucho (3), extremo (4) (ver tabla 12).

En este objetivo se analizó cómo el anestésico (SEVO y DES) afectaba a cada ítem a los 5 y 15 min de estancia en la URPA, para así evaluar si hay diferencias en las características de la AP en cada grupo. Para ello, se seleccionaron solo aquellos pacientes que habían sido tratados con SEVO o DES, y se realizaron regresiones logísticas ordenadas en las que se incluyeron las variables combinación de fármacos y la edad, está última por su efecto demostrado en el apartado anterior en la intensidad de la AP.

A los 5 min de estancia en la URPA las puntuaciones de los ítem 1, 2 y 3 difirieron significativamente según la edad del paciente y el agente anestésico suministrado. Para el ítem 1 los pacientes con más edad dieron los valores de puntuación más bajos ($p=0.0068$, $OR=0.8142$). También, el agente anestésico estuvo relacionado con la puntuación del ítem 1 ($p=0.0348$). La puntuación del ítem 2 a los 5 min de estancia en la URPA difirió significativamente según la edad ($p=0.0007614$, $OR=0.8142$) y el agente anestésico ($p=0.0212$). La puntuación del ítem 3 a los 5 min de estancia en la URPA difirió significativamente según la edad ($p=0.0001735$) y el agente anestésico ($p=0.0684$), los pacientes de mayor edad fueron los que puntuaron este ítem con los valores inferiores ($OR=0.8599$). En general, los pacientes anestesiados con DES puntuaron estos ítems con valores inferiores en comparación a los pacientes anestesiados con SEVO (tabla 23 y figura 12).

Las puntuaciones del ítem 4 y 5 difirieron significativamente según la edad ($p=0.0249$ y $p=0.0078$) pero no según el agente inhalatorio ($p=0.777$ y $p=0.3662$). Nuevamente, los pacientes de mayor edad fueron los que menores puntuaciones dieron a este ítem ($OR=0.9642$ y $OR=0.9497$).

Resultados

Tabla 23. Porcentaje de pacientes según el valor de puntuación en la escala PAED de los ítems 1, 2, 3, 4 y 5 en función del agente anestésico

Puntuación	Ítem 1		Ítem 2		Ítem 3		Ítem 4		Ítem 5	
	SEVO	DES	SEVO	DES	SEVO	DES	SEVO	DES	SEVO	DES
0	6.20%	20.80%	6.20%	29.20%	0%	0%	56.20%	62.50%	56.20%	75.00%
1	25.50%	45.80%	25%	29.20%	12.50%	20.80%	6.20%	4.20%	12.50%	0.00%
2	18.80%	25.00%	25%	29.20%	25%	41.70%	12.50%	20.80%	6.20%	12.50%
3	43.80%	4.20%	31.20%	8.30%	18.80%	29.20%	18.80%	12.50%	18.80%	12.50%
4	6.20%	4.20%	12.50%	4.20%	43.80%	8.30%	6.20%	0.00%	6.20%	0.00%

Abreviaturas: SEVO: sevoflurano; DES: desflurano

Las puntuaciones de los 5 ítems a los 15 min de estancia en la URPA difirieron significativamente según la edad ($p<0.0021$) pero no según la combinación de fármacos ($p>0.1276$). Al igual que ocurría a los 5 min, los pacientes con mayor edad son los pacientes que menores puntuaciones dieron a los 5 ítems de la Escala PAED.

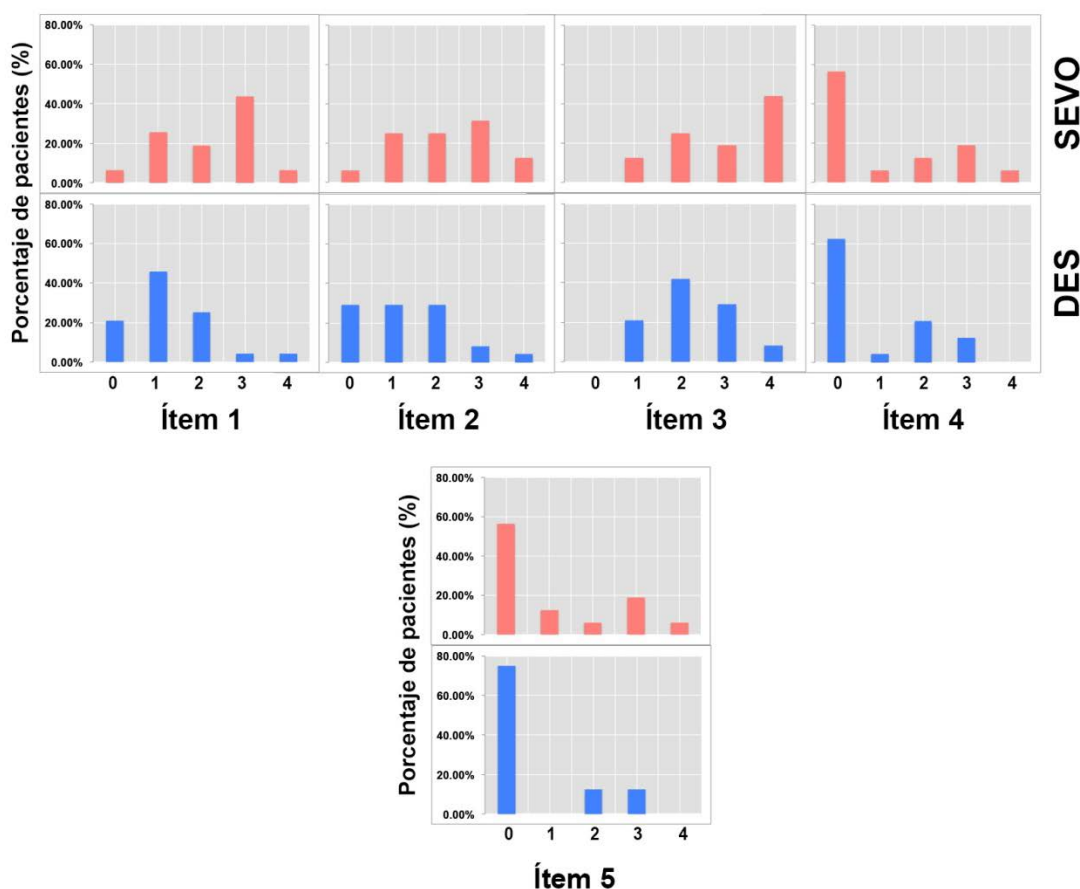


Figura 12. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según las puntuaciones de los ítems 1, 2, 3, 4 y 5 de la escala PAED a los 5 minutos en función del agente anestésico

4.2.5 Análisis de otras diferencias entre desflurano y sevoflurano

En apartados anteriores se ha demostrado el efecto del agente anestésico en la incidencia y la intensidad de la AP, pero es posible que también afecte a otras variables. Así, se han considerado para este análisis: el tiempo de despertar, el tiempo de estancia en la URPA, que existan o no complicaciones intraoperatorias, en la URPA y postoperatorias, alteraciones tardías en el comportamiento y dolor postoperatorio. También se vio si había diferencias entre ambos grupos en cuanto a la calidad de la inducción y la ansiedad preoperatoria. Para analizar si el agente anestésico tenía efecto sobre las variables expuestas, se realizaron tests *Kruskal-Wallis* en el caso de las variables cuantitativas y regresiones logísticas binarias u ordinales para las variables cualitativas. Para este análisis solamente se consideraron los pacientes que no habían recibido premedicación con midazolam ni propofol.

De todas las variables analizadas, solamente hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de despertar, siendo este menor en el grupo de DES frente al grupo de SEVO (4.9 ± 0.4 vs 7.6 ± 0.4 min, $\chi^2 = 13.908$, $p = 0.0001$) (tabla 24).

Tabla 24. Diferencias entre el grupo SEVO y grupo DES

Variables		SEVO	DES	p
Tiempo de despertar (min)		7.6±0.4	4.9±0.4	0.0001
Tiempo de estancia en la URPA (min)		44.1±3.1	42.2±4.4	0.4552
Complicaciones intraoperatorias	No	28/34 (82.3%)	20/27 (74.1%)	0.4351
	Sí	6/34 (17.6%)	7/27 (25.9%)	
Complicaciones postoperatorias	No	26/34 (76.5%)	19/26 (73.1%)	0.4187
	Sí	8/34 (23.5%)	7/26 (26.9%)	
Alteraciones tardías del comportamiento	No	22/34 (64.7%)	20/26 (76.9%)	0.2563
	Sí	12/34 (35.3%)	6/26 (23.1%)	
Calidad de la inducción	0	23/34 (67.6%)	20/27 (74.1%)	0.2926
	1	7/34 (20.6%)	2/27 (7.4%)	
	2	4/34 (11.8%)	5/27 (18.5%)	
Ansiedad Preoperatoria	No	21/34 (61.8%)	18/27 (66.6%)	0.692
	Sí	13/34 (38.2%)	9/27 (33.3%)	
Dolor postoperatorio	No	18/34 (52.9%)	15/27 (55.5%)	0.4295
	Leve	9/34 (26.5%)	7/27 (25.9%)	
	Moderado	5/34 (14.7%)	3/27 (11.1%)	
	Intenso	2/34 (5.9%)	2/27 (7.4%)	

Los resultados se expresan como n° de pacientes/n° pacientes totales y % (porcentaje de pacientes). El tiempo de despertar y tiempo de estancia en URPA se expresan como media±EE. Calidad de la inducción: 0: calmado y cooperativo, 1: ansioso o lloroso, 2: agitado. Abreviaturas: Min: minutos; SEVO: sevoflurano; DES: desflurano; URPA: unidad recuperación postanestésica; EE: error estándar; p: p valor (Kruskal-Wallis y regresión logística)

4.2.6 Factores de riesgo de la AP

En la cohorte de pacientes incluida en este trabajo se consideraron las siguientes variables como posibles factores de riesgo: edad, sexo, talla, peso, IMC, ansiedad preoperatoria, agente anestésico, premedicación con midazolam, administración de una dosis de propofol, calidad de la inducción, incidencias intraoperatorias y dolor en el postoperatorio. Para valorar si estas variables son factores de riesgo de tener AP en global, se realizó un modelo multivariante de regresión logística capaz de predecir la probabilidad de que en global el paciente sufra o no AP.

En primer lugar se realizó un análisis de correlación entre todos los pares de variables para detectar aquellas variables que autocorrelacionaban y por tanto excluirlas del modelo dado que su inclusión no aporta información. Edad, peso e IMC correlacionaron significativamente entre sí ($r > 0.5437$, $p < 0.0001$), por lo que se decidió

incluir en el modelo la edad como representativa del grupo de tres variables autocorrelacionadas. A continuación, se construyeron diferentes modelos multivariantes mediante regresión logística en los que se incluyeron todas las combinaciones posibles de las variables expuestas como predictores y tener AP o no en global como variable a predecir. Para cada modelo se calculó el valor de AIC y se consideró como el mejor modelo aquel con menor valor de este índice. El mejor modelo incluía las variables: edad, propofol y dolor en el postoperatorio. Este modelo explicaba un 46% de la variable observada ($R^2\text{-McFadden}=0.4614$). Según el modelo obtenido, la edad afecta a tener o no AP, y de hecho a medida que aumenta la edad 1 año se reduce la probabilidad de tener AP un 41% ($OR=0.59$, $p<0.000001$) (tabla 25). La administración de una dosis de propofol también reduce al 50% la probabilidad de tener AP ($OR=0.50$, $p=0.0368$) (tabla 25). Y cuanto mayor dolor postoperatorio tengan los pacientes, mayor es la probabilidad de tener AP ($p<0.00001$) (tabla 25).

En conclusión, de todos los posibles factores de riesgo incluidos en el presente estudio, la edad (las edades más bajas) y el dolor postoperatorio son factores de riesgo de tener AP, y en cambio la administración de una dosis de propofol es un factor protector de AP.

Tabla 25. Parámetros del modelo multivariante de tipo regresión logística para predecir el tener o no tener AP en global

Variable		OR	p
Δ Edad		0.59	<0.000001
Propofol	No	Ref.	Ref.
	Sí	0.50	0.0368
Dolor en el postoperatorio	No	Ref.	Ref.
	Leve	4.14	0.1180
	Moderado	15.21	0.0038
	Intenso	55.78	0.9923
	Máximo	-	-
			<0.00001

Abreviaturas: Δ Edad: incremento de la edad; p: p valor (regresión logística); OR: Odds Ratio; Ref: referencia

4.2.7 Análisis de la relación entre periodos de desarrollo y la AP

Los resultados de los apartados anteriores han indicado que la edad es un factor de riesgo de la incidencia y la intensidad de la AP.

En este objetivo, se agrupan las edades de los pacientes en rangos de edad o periodos de desarrollo, para ver en qué periodos la AP es más importante. Los periodos de desarrollo estudiados fueron:

- Periodo 0: 1 mes -8 meses
- Periodo 1: 9 meses-36 meses (3 años)
- Periodo 2: 37 meses (>3 años)-60 meses (5 años)
- Periodo 3: 61 meses (>5 años)-96 meses (8 años)
- Periodo 4: >97 meses (>8 años)

Se realizaron regresiones logísticas binarias para determinar la incidencia de la AP y edad, y regresiones logísticas ordenadas para determinar la intensidad de la AP y edad.

A los 5 min de estancia en la URPA hubo diferencias significativas en la incidencia de la AP según el periodo de desarrollo del paciente ($p=0.0003$). El porcentaje de pacientes con AP menores o igual a 5 años fue superior que el de los pacientes mayores de 5 años ($p=0.00015$) (tabla 26 y figura 13). La probabilidad de tener AP a los 5 min de estancia en la URPA disminuyó según aumentaba el periodo de desarrollo de los pacientes, de hecho los pacientes con edades mayores de 5 años tenían reducido el riesgo de tener AP un 85% ($OR=0.1507$) en comparación a los menores o iguales a 5 años. Si se considera como referencia el periodo 0, las probabilidades de tener AP en los periodos 1, 2, 3 y 4 fueron 0.4761, 0.2058, 0.0312 y 0.0750, respectivamente. A los 15 min de estancia en la URPA también hubo diferencias significativas en la incidencia de la AP según los periodos de desarrollo de los pacientes ($p=0.0009$) (tabla 26 y figura 13); de hecho únicamente los pacientes de los periodos 1 y 2 tenían AP.

La intensidad de la AP a los 5 min de estancia en la URPA no difirió significativamente según los periodos de desarrollo de los pacientes ($p=0.495$); tampoco al considerar pacientes de edad inferior o igual a 5 años en comparación a los mayores de 5 años ($p=0.1047$). La intensidad de la AP a los 15 min de estancia en la URPA sí difirió

significativamente entre estados madurativos ($p=0.0038$) y entre los pacientes con edades inferiores o igual a 5 años y mayores de 5 años, siendo menor en estos últimos ($p=0.0002$) (tabla 26, figuras 14 y 15). En conclusión, los pacientes con periodos de desarrollo menores tienen mayor riesgo de tener AP y también de tener AP de intensidad elevada que los pacientes con periodos mayores.

Tabla 26. Incidencia e intensidad de AP a los 5 y 15 min según los periodos de desarrollo de los pacientes.

Periodo de desarrollo	Incidencia AP a los 5 min (%)	Incidencia AP a los 15 min (%)	Intensidad AP a los 5 min	Intensidad AP a los 15 min
0: 1-8 meses	2/4 (50%)	0/4 (0%)	5.50±3.21	3.00±1.08
1: > 8 meses–3 años	20/62 (32.25%)	8/62 (12.90%)	5.11±0.78	3.50±0.58
2: > 3-5 años	7/41 (17.01%)	7/41 (17.07%)	4.24±0.82	3.53±0.72
Global ≤ 5 años	29/107 (27.10%)	15/107 (14.01%)	4.79±0.56	3.49±0.44
3: > 5-8 años	1/33 (3.03%)	0/33 (0%)	2.42±0.52	1.15±0.29
4: > 8 años	3/43 (4.65%)	0/43 (0%)	3.13±0.53	0.79±0.24
Global > 5 años	4/76 (5.26%)*	0/76 (0%)*	2.83±0.37	0.94±0.19*

La incidencia AP se muestra como n° de pacientes con AP/ n° de pacientes totales y % (porcentaje de pacientes con AP). La intensidad AP se muestra como media ± error estándar.

*Estadísticamente significativo (p valor<0.05) frente a ≤ 5 años (regresión logística).

Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria. Min: minutos

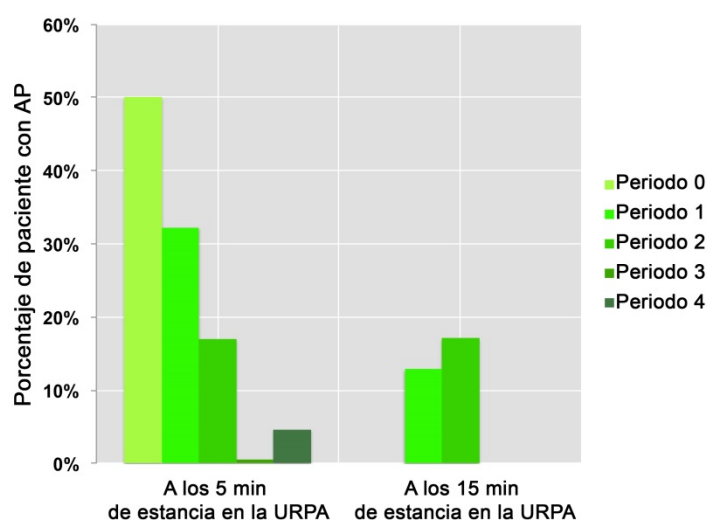


Figura 13. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP a los 5 y 15 minutos según el periodo de desarrollo de los pacientes. Abreviaturas: URPA: unidad de recuperación postanestésica; AP: agitación postoperatoria; min: minutos

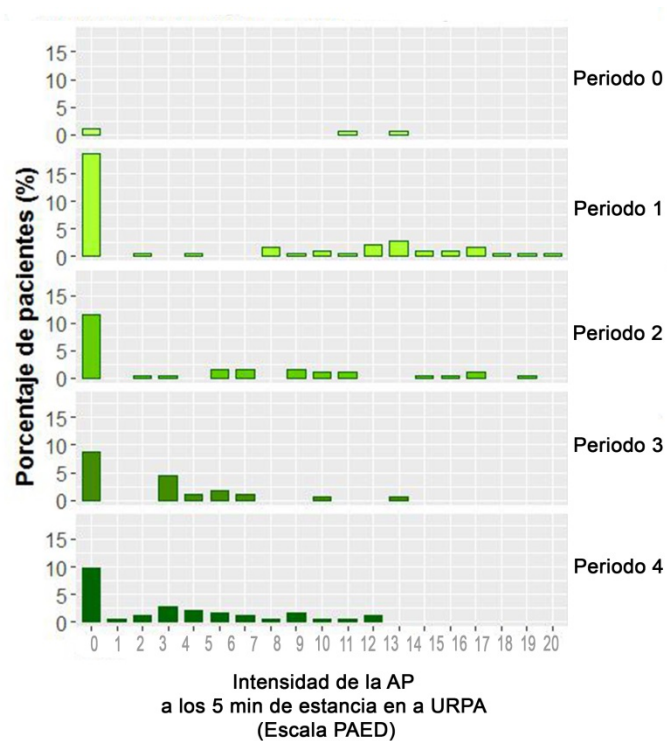


Figura 14. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según la intensidad de la AP a los 5 minutos en función del periodo de desarrollo de los pacientes. *Abreviaturas:* URPA: unidad de recuperación postanestésica; AP: agitación postoperatoria; min: minutos

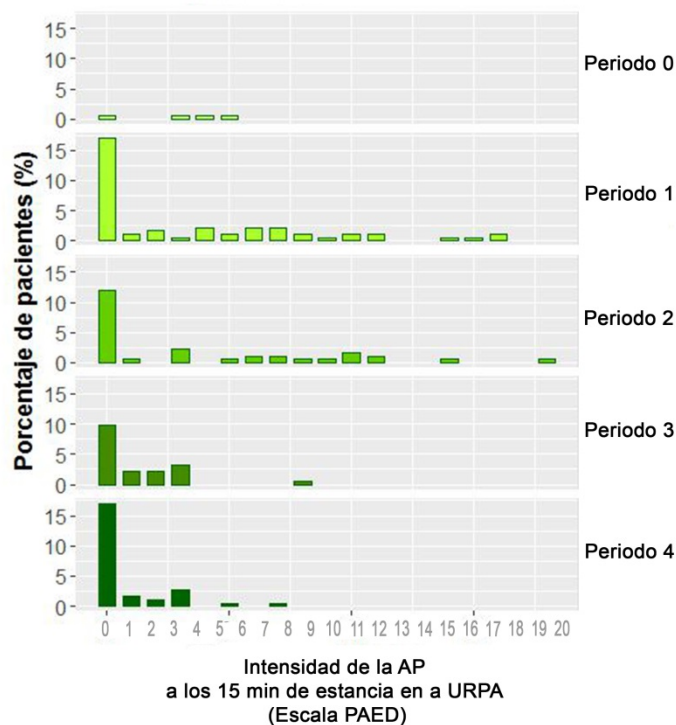


Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de pacientes según la intensidad de la AP a los 15 minutos en función del periodo de desarrollo de los pacientes. *Abreviaturas:* URPA: unidad de recuperación postanestésica; AP: agitación postoperatoria; min: minutos

4.2.8 Relación de la ansiedad preoperatoria con la AP

Para analizar si la AP tiene relación con la ansiedad preoperatoria, se realizó un análisis de regresión logística. El porcentaje de pacientes con AP y que presentaron ansiedad preoperatoria versus el porcentaje de pacientes con AP y sin ansiedad fue de 32.85% vs 14.15% ($p=0.0033$) (tabla 27 y figura 16). La ansiedad preoperatoria incrementa 3 veces aproximadamente el riesgo de AP (OR=2.96).

Además, se realizó un análisis de regresión logística que indicó que los pacientes que recibieron terapia farmacológica para control de la AP (por ser muy severa) tenían puntuaciones más altas en la escala de ansiedad preoperatoria ($p=0.035$) (tabla 28 y figura 17) y la probabilidad de recibir medicación para control de la AP aumentó 1.9 veces si la escala de ansiedad aumentaba 1 punto (OR=1.9).

Tabla 27. Porcentaje y número de pacientes con AP en global según si han tenido o no ansiedad preoperatoria

Ansiedad preoperatoria	No AP (%)	Sí AP (%)
No	97/113 (85.80%)	16/113 (14.15%)
Sí	47/70 (67.14%)	23/70 (32.85%)

Los resultados se expresan como n° de pacientes/n° pacientes totales y % (porcentaje de pacientes). Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria

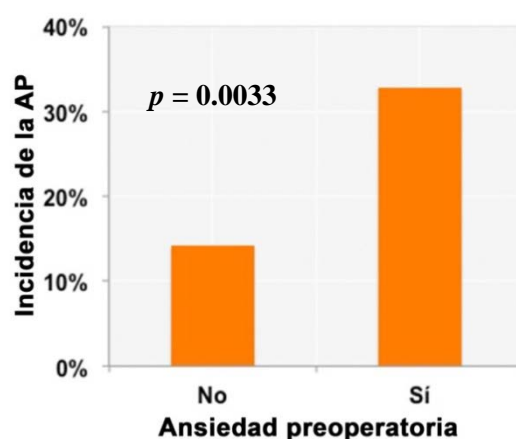


Figura 16. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con AP en global según si han tenido o no ansiedad preoperatoria. Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria

Resultados

Tabla 28. Valor medio de la escala de ansiedad preoperatoria según la necesidad de administración de medicación para la AP

	Medicación para la AP		OR	<i>p</i>
	Sí	No		
Ansiedad preoperatoria (media \pm EE)	41.2 \pm 3.8	32.4 \pm 1	1.9	0.035

Abreviaturas: EE: error estándar; AP: agitación postoperatoria; OR: Odds Ratio, *p*: *p* valor (regresión logística)

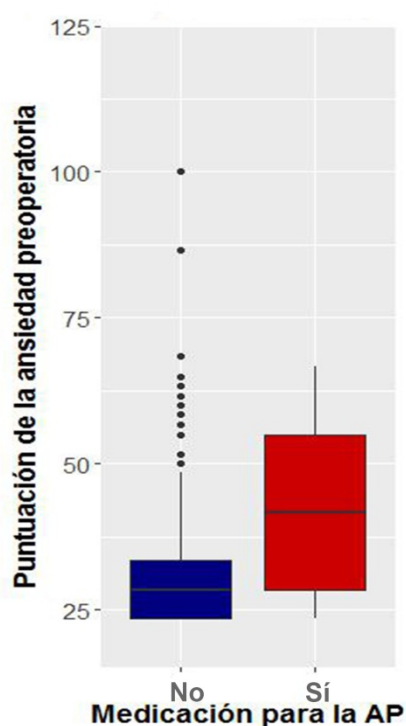


Figura 17. Representación de la puntuación de la escala de ansiedad preoperatoria en función de si los pacientes han recibido o no medicación para la AP. Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria

Por otro lado se analizó si la necesidad de medicación analgésica postoperatoria (en la URPA) estaba relacionada con la puntuación que tenían los pacientes en la escala de ansiedad preoperatoria. Un 26% de los pacientes (48/183) precisó analgesia adicional en la URPA. Un análisis de regresión logística indicó que los pacientes que habían recibido medicación analgésica postoperatoria tenían valores mayores de puntuación en la escala de ansiedad preoperatorio (37.6 \pm 2.5) respecto a los que no habían recibido medicación

(31.4 ± 0.9) ($p=0.0112$) (figura 18). La probabilidad de recibir medicación analgésica postoperatoria aumentó aproximadamente 2 veces con el aumento de una unidad de la puntuación en la escala de ansiedad preoperatoria del paciente ($OR=1.8367$).

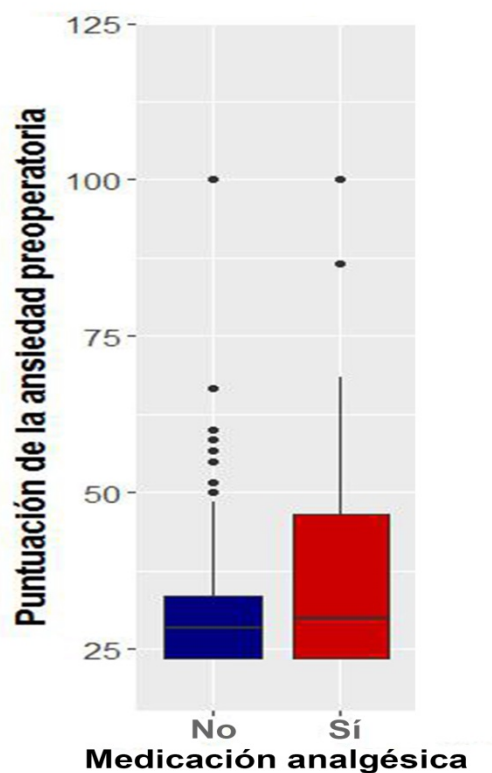


Figura 18. Representación de la puntuación de la escala de ansiedad preoperatoria en función de si los pacientes han recibido o no medicación analgésica en la URPA

4.2.9 Consecuencias de la AP en la URPA

La AP puede tener repercusiones en el correcto funcionamiento de la URPA. Se analizó si la incidencia e intensidad de AP afectaban al tiempo de estancia en URPA, mediante el test no paramétrico de *Kruskal-Wallis*. Los pacientes con AP a los 5 minutos estuvieron un tiempo similar en la URPA que los pacientes sin AP (46.6 ± 4.1 versus 44.4 ± 1.8 min, $\chi^2=0.3178$, $p=0.5729$), lo mismo ocurrió en los pacientes con AP y sin AP a los 15 min (44.1 ± 5.9 versus 44.9 ± 1.7 min, $\chi^2=0.0349$, $p=0.8517$) (figura 19). Tampoco el valor de la intensidad de la AP a los 5 y a los 15 min afectó al tiempo de estancia en la URPA ($\chi^2=26.6811$, $p=0.0851$ y $\chi^2=15.6130$, $p=0.4082$ respectivamente).

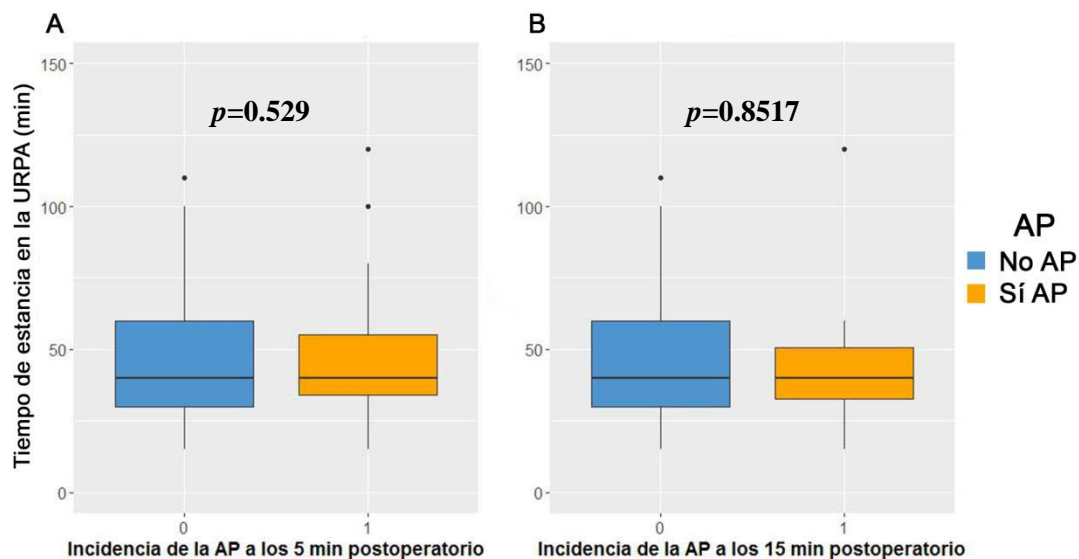


Figura 19. Representación gráfica del valor medio del tiempo de estancia en la URPA de los pacientes con AP y sin AP a los 5 (A) y 15 (B) minutos. Abreviaturas: URPA: unidad de recuperación postanestésica; AP: agitación postoperatoria; min: minutos

En 31 pacientes de los que tuvieron AP (79%), esta tuvo alguna consecuencia: 6 pacientes se autoextrayeron la vía venosa periférica y 25 pacientes se arrancaron la monitorización (SpO₂ y electrodos de vigilancia del ECG). En la mayoría de los niños que tuvieron AP, esta se resolvió espontáneamente, mientras que en 9 de los pacientes que tuvieron AP fue necesario administrar terapia farmacológica adicional: en 5 pacientes se administró una dosis de midazolam iv (0.05 mg.kg⁻¹), en 3 casos una dosis de fentanilo iv (1 mcg.kg⁻¹), en 1 paciente se administró propofol iv (1 mg.kg⁻¹) (tabla 29).

Tabla 29. Consecuencias de la AP en la URPA

Consecuencias de la AP en URPA	AP (N=39)	No AP (N=144)
Pérdida de vía venosa	6	2
Autoretirada de monitorización	25	10
Terapia farmacológica adicional	9	0

Los resultados se expresan como n° de pacientes. Abreviaturas: AP: agitación postoperatoria; URPA: unidad de recuperación postanestésica; N: n° de pacientes totales del grupo; min: minutos

4.2.10 Análisis de la relación entre los cambios de comportamiento tardíos y otras variables clínicas perioperatorias

En el seguimiento telefónico realizado a los 15 y 30 días del postoperatorio, no se localizaron a 7 pacientes, y se realizó la encuesta a 176 pacientes. Se encontraron un total de 20% (35/176) de cambios de comportamiento tardíos. Estos se detallan en la tabla 30.

Tabla 30. Tipos de cambios de comportamiento tardíos

Cambio de comportamiento tardío		n
Alteración de la conducta	Hiperactividad	6
	Dificultad de separación de los padres	3
	Apatía	6
Alteración del sueño		12
Alteración del apetito		5
Enuresis nocturna		3
TOTAL		35

Abreviaturas: n: n° de pacientes

Se analizó si alguno de los siguientes factores estaba relacionado con alteraciones del comportamiento: AP, edad, sexo, ansiedad preoperatoria, calidad la inducción, duración de la cirugía, el agente anestésico (SEVO o DES), la administración de Propofol, el dolor postoperatorio en URPA y las complicaciones perioperatorias. El análisis se llevó a cabo mediante análisis de regresión logística ya que la variable cambio de comportamiento es cualitativa de tipo dicotómico (no/sí).

Ninguno de los factores analizados está relacionado con cambios de comportamiento tardíos (tabla 31).

Tabla 31. Relación entre cambios de comportamiento tardíos y otras variables perioperatorias

Variable		No cambio de comportamiento (n=141)	Cambio de comportamiento (n=35)	OR	p
AP		30 (21%)	7 (20%)	1.0	0.0930
Edad (años)		5.9±0.3	4.6±0.6	0.93	0.1390
Sexo	Hombre	111 (78%)	26 (74%)	Ref.	Ref.
	Mujer	30 (22%)	9 (26%)	1.66	0.1970
Ansiedad preoperatoria	No	89 (63%)	21 (60%)	Ref.	Ref.
	Sí	52 (37%)	14 (40%)	1.28	0.4850
Calidad de la inducción	0	111 (78%)	22 (63%)	Ref.	Ref.
	1	15 (11%)	10 (28%)	3.01	0.1450
	2	15 (11%)	3 (9%)	1.09	0.8787
Duración de cirugía (min)		26.9±1.4	27.3±3.04	0.99	0.7963
Agente anestésico	SEVO	71 (50%)	17 (49%)	Ref.	Ref.
	DES	70 (50%)	18 (51%)	1.12	0.756
Propofol		64 (45%)	8 (23%)	0.60	0.168
Dolor postoperatorio	No	81 (57%)	22 (63%)	Ref.	Ref.
	Leve	32 (23%)	7 (20%)	0.66	0.3739
	Moderado	19 (13%)	3 (8%)	0.79	0.6670
	Intenso	9 (6%)	3 (8%)	1.00	0.9900
Complicaciones intraoperatorias		27 (19%)	10 (29%)	1.69	0.1940
Complicaciones postoperatorias		40 (28%)	5 (14%)	0.76	0.5270

Los resultados se expresan como n° de pacientes/n° pacientes totales y % (porcentaje de pacientes). La edad y la duración de la cirugía se expresan como media±EE. Calidad de la inducción 0: calmado y cooperativo, 1: ansioso o lloroso, 2: agitado. Abreviaturas: AP: Agitación postoperatoria; n: n° de pacientes; Min: minutos; SEVO: sevoflurano; DES: desflurano; p: p valor (regresión logística); OR: Odds Ratio; Ref: referencia

4.2.11 Eventos adversos

4.2.11.1 Eventos adversos intraoperatorios

Se dieron 37 eventos o complicaciones intraoperatorias (20%). En la tabla 32 y figura 20 se detallan el tipo de evento y su relación con el agente anestésico inhalatorio. Los eventos más frecuentes fueron los respiratorios seguidos de los cardiovasculares.

Todos los casos de tos y estridor fueron transitorios, de corta duración, y se resolvieron espontáneamente. En el caso de los broncoespasmos, si el anestésico utilizado

era desflurano, se sustituía por sevoflurano y se administraba corticoide (metilprednisolona 1 m.kg⁻¹ iv); dos de ellos precisaron retirar la mascarilla laríngea y pasar a intubación orotraqueal para control del cuadro. No fue necesario postponer la cirugía. Hubo 1 caso de laringoespasma, que se produjo al retirar la mascarilla en un paciente de 3 años realizado con desflurano, y se resolvió exclusivamente aplicando presión positiva (CPAP) con la mascarilla facial a través del circuito *Mapleson*.

Los eventos cardiovasculares fueron bradicardia en 5 casos. Todos se dieron durante la inducción inhalatoria con sevoflurano y todos revirtieron con 0.01 mg.kg⁻¹ iv de atropina.

En todos los pacientes con eventos adversos intraoperatorios se prosiguió con la cirugía no siendo necesario cancelarla. Todos los eventos adversos se resolvieron sin problemas, pasaron a Hospital de Día y se siguió con el régimen ambulatorio según el procedimiento habitual; ninguno precisó ingreso hospitalario.

No hubo diferencias significativas entre las complicaciones respiratorias entre el grupo DES y el grupo SEVO ($p=0.2569$) (tabla 32).

Tabla 32. Eventos adversos intraoperatorios

Tipo de evento adverso intraoperatorio		n	DES	SEVO	p
Respiratorias	Laringoespasma	1	1	0	0.2569
	Broncoespasmo grave	2	2	0	
	Broncoespasmo leve	7	4	3	
	Estridor	12	7	5	
	Tos	10	5	5	
Cardiovasculares	Bradicardia	5	4*	1	-

**Todos los casos de bradicardias se dieron durante la inducción con sevoflurano, aunque los pacientes perteneciesen al grupo DES. Abreviaturas: DES: desflurano; SEVO: sevoflurano; n: n° de pacientes; p: p valor (Chi cuadrado)*

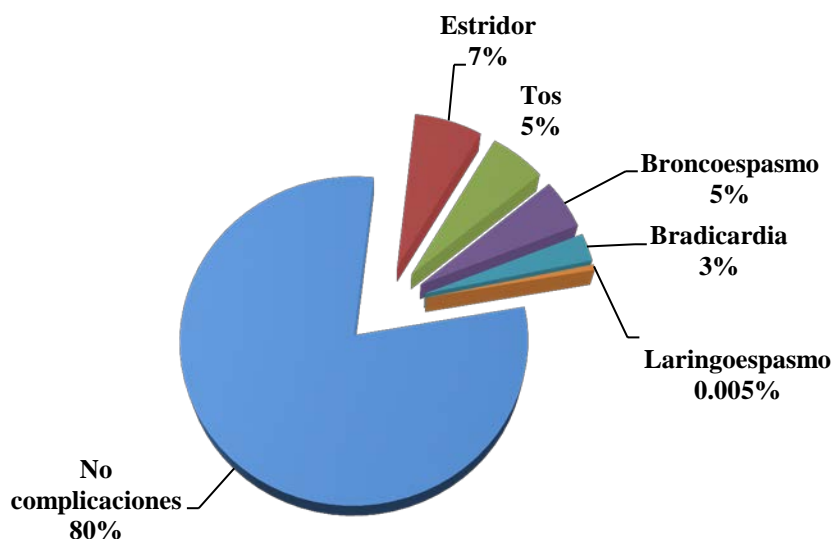


Figura 20. Porcentaje de eventos adversos intraoperatorios

4.2.11.2 Eventos adversos postoperatorios

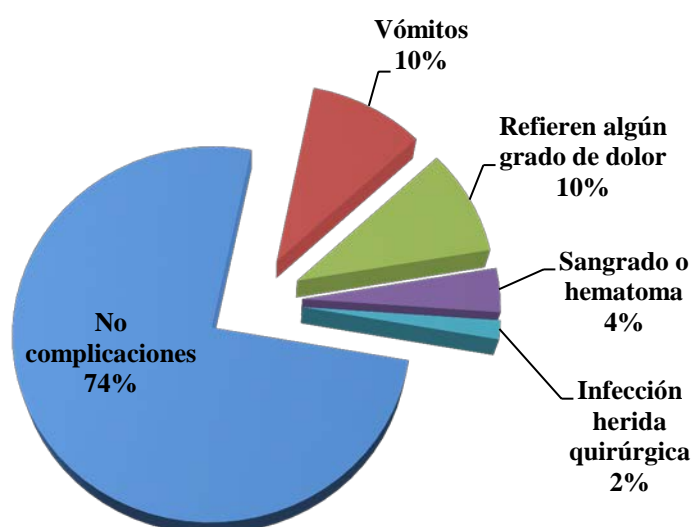
Como se ha comentado antes, en el seguimiento telefónico realizado a los 15 días de la cirugía, no se localizaron a 7 pacientes. De los 176 pacientes localizados, en 45 pacientes (26%) se produjeron otros eventos adversos en el periodo postoperatorio. La tabla 33 y figura 21 muestran la frecuencia y porcentajes de estas complicaciones.

La complicación más frecuente fueron los vómitos (10%), que ocurrieron en las primeras 24h tras la intervención quirúrgica. En 10 pacientes estos tuvieron lugar en el Hospital de Día, y en 8 pacientes en el domicilio. En 17 casos los padres refirieron algún grado de dolor, en todos ellos fue leve-moderado y se trató con analgésicos habituales (paracetamol o metamizol por vía oral). Otras complicaciones fueron sangrado mayor del habitual, que requirió acudir a consulta del HULP o al Centro de Salud, e infección de la herida quirúrgica documentada, que precisó tratamiento antibiótico. Todas las complicaciones fueron leves y se habían resuelto a los 15 días de la intervención quirúrgica.

Tabla 33. Eventos adversos postoperatorios

Tipo de evento adverso postoperatorio		n	DES	SEVO	P
Vómitos	En H. de Día	10	6	4	0.63
	En domicilio	8	4	4	
Refieren algún grado de dolor		17	12	5	0.07
Sangrado o hematoma		7	4	3	0.71
Infección de la herida quirúrgica		3	2	1	0.56

Abreviaturas: DES: desflurano; SEVO: sevoflurano, H: hospital; n: n° de pacientes; p: p valor (Chi cuadrado)

**Figura 21.** Porcentajes de eventos adversos postoperatorios

4.2.12 Encuesta de satisfacción

Se realizaron un total de 113 encuestas de satisfacción a los padres. El nivel de satisfacción de los padres se detalla en la tabla 34. En general un 98% de los padres encuestados estaban satisfechos y se cumplieron sus expectativas, y hubo 2 pacientes que no tuvieron buen nivel de satisfacción. Estos 2 pacientes refirieron que tuvieron que esperar mucho tiempo antes de que la paciente entrase a quirófano, y en el caso de la experiencia calificada como “mala” que recibieron poca información tras la cirugía y que no obtuvieron el resultado quirúrgico esperado.

Tabla 34. Nivel de satisfacción paterna con el proceso

Nivel de satisfacción	n	%
Muy bueno	70	62
Bueno	41	36
Regular	1	1
Malo	1	1
Total de pacientes encuestados	113	100

Abreviaturas: n: n° de pacientes; %: porcentaje

También se les preguntó a los padres cuales eran los aspectos que menos les habían gustado o sugerencias sobre el procedimiento de la CMA: 89 pacientes (79%) no cambiarían nada del procedimiento y 24 pacientes (21%) resaltaron algún aspecto negativo (tabla 35).

Tabla 35. Aspectos negativos resaltados por los padres sobre el proceso

Aspecto negativo	n
La lista de espera quirúrgica	2
Las ayunas (de más de 12 horas)	2
La espera para pasar a quirófano	5
La duración de la cirugía	3
La información recibida tras la cirugía sobre el procedimiento	4
La espera en la URPA	1
La falta de administración de oxigenoterapia en la URPA	1
Cirugía no efectiva (pendiente de nueva intervención)	1
La actitud del niño (nervioso, ausencia de padres, miedo al orinar)	3
La demora en el alta del Hospital de Día	1
La ausencia de sillas en la sala de espera	1
Total	24

Abreviaturas: URPA: unidad de recuperación postanestésica; n: n° de pacientes

Finalmente, resaltar que además de tener un índice de satisfacción paterna muy alto, la llamada telefónica realizada y el interés en el seguimiento del niño, fue muy de su agrado y aumentaba aún más su grado de satisfacción global con el proceso quirúrgico.

5 DISCUSIÓN

5.1 Factores que influyen en la AP

Los cambios de comportamiento postoperatorios, principalmente la AP, son un grave problema en el postoperatorio de la anestesia pediátrica que puede tener riesgos potenciales sobre la seguridad del paciente. En nuestro estudio, la incidencia de AP global fue del 21.3%, y la de cambios de comportamiento tardíos del 20%. En los estudios realizados sobre la materia hay una gran variabilidad en los resultados por causas diversas: falta de homogeneización del método diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos desencadenantes que no están claros, se desconoce la influencia del agente anestésico y no están totalmente identificados todos los factores de riesgo. Por lo tanto, todos los estudios encaminados a esclarecer estos interrogantes están muy justificados. Nosotros nos hemos propuesto contribuir a este esclarecimiento con nuestro estudio, y para ello hemos utilizado la escala PAED, como la mejor escala de referencia para definir la AP, con el fin de dar mayor exactitud a este cuadro, y evaluar cómo el agente anestésico, la edad del paciente y su etapa de desarrollo, el nivel de estrés o ansiedad preoperatoria, y el grado de dolor postoperatorio pueden influir en estos cambios, para una vez esclarecidos, plantear estrategias de tratamiento o prevención.

En nuestro estudio hemos detectado una **incidencia** de AP de 21.3%, similar a lo descrito en otros estudios, no obstante existe una gran variabilidad de incidencia en la bibliografía, en parte debido a la falta de una definición homogénea. En la mayoría de los artículos revisados que utilizan la escala PAED para definir la AP, la incidencia de AP en pacientes sometidos a anestesia con sevoflurano o desflurano oscila entre un 18-30%^{55,60,61}. El momento principal de aparición de la AP es en los primeros minutos del postoperatorio, donde la AP es más frecuente y más intensa; así, a los 5 min de estancia en URPA encontramos una incidencia de AP del 18% con una severidad de 3.9 ± 0.4 según la puntuación de la escala PAED, y desciende a la mitad a los 15 min, donde es más suave o menos intensa (2.4 ± 0.3) ($p < 0.005$); estos hallazgos son similares a otros estudios sobre el momento de aparición^{60,62}.

En nuestro trabajo, el principal factor de riesgo relacionado con la AP fue la **edad**. Según el análisis multivariante, a medida que aumentaba la edad 1 año se reducía la probabilidad de tener AP un 41% de forma muy significativa ($p = 0.000001$). El punto de inflexión está en 5 años ($p = 0.00015$); los pacientes con edades mayores de 5 años

tenían reducido el riesgo de tener AP un 85% (OR=0.15) respecto a los menores o iguales a 5 años. Además, la intensidad de la AP también disminuye muy significativamente a medida que aumenta la edad, disminuyendo a la mitad en los pacientes mayores a 5 años ($p=0.0002$). Por tanto, la edad menor o igual a 5 años aumenta significativamente la probabilidad de AP, y cuando esta se produce es más intensa o severa.

Estos resultados concuerdan con otros estudios previos realizados sobre este tema. Los primeros en describir este aumento de AP en niños preescolares fueron Aono *et al.*⁴⁶ en 1997 (8 años después de la introducción del sevoflurano en Japón), quienes encontraron una diferencia muy significativa de AP entre niños en edad preescolar (de 3 a 5 años) y niños en edad escolar (de 6 a 10 años). Varios trabajos posteriores han confirmado estos resultados, y hablan de un aumento de la incidencia de AP en niños menores de 5-6 años^{27,35,44,48,83}. Por otra parte, en los estudios revisados no se menciona la diferencia en intensidad de AP que también nosotros hemos encontrado entre rangos de edad, y que refuerza aún más la importancia que tiene la edad como factor de riesgo de AP. El aumento en la incidencia de AP en los niños en edad preescolar puede ser debido a que su labilidad emocional está exacerbada cuando están sometidos a situaciones estresantes en un ambiente desconocido, además de la inmadurez que aún poseen de partes del sistema nervioso central⁴⁴. A este respecto, Martini *et al.*³¹ sugieren que el desarrollo de la función colinérgica y del hipocampo pueden ser claves en la susceptibilidad que presentan los niños en edad preescolar al delirio y agitación.

Otro de los factores de riesgo de AP que hemos encontrado en nuestro estudio, es el **dolor postoperatorio**. Cuanto mayor dolor postoperatorio tenían los pacientes, mayor era la probabilidad de tener AP, de tal forma que el riesgo aumentaba hasta 15 veces cuando el dolor era clasificado como moderado ($p=0.0038$). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el dolor postoperatorio puede ser un factor de confusión de la AP, pues el comportamiento del niño puede ser similar en ambas situaciones, y prueba de ello es que la escala PAED de AP comparte dos de sus ítems (ítem 4, “*el niño está inquieto*”, e ítem 5, “*el niños está inconsolable*”) con la escala de dolor FLACC (variables “*expresión de la cara*”, “*llanto*” y “*capacidad de consuelo*”). Esto puede sobreestimar el dolor y/o la AP, comportamientos relacionados con dolor pueden ser etiquetados como AP y viceversa, pero no hay que olvidar que los niños que sufren de AP pueden tener dolor al mismo tiempo. Somaini *et al.*¹³⁴ realizaron un estudio para

identificar las variables que mejor distinguiesen la AP del dolor postoperatorio en niños anestesiados con sevoflurano y propofol, y concluyeron que los ítems “*no establece contacto con el cuidador*” y “*no está alerta con su entorno*” eran los que mayor sensibilidad tenían para identificar la AP, mientras los ítems “*expresión facial anormal*”, “*llanto*” e “*inconsolabilidad*” eran los que mayor sensibilidad y especificidad tenían para detectar dolor en el periodo postoperatorio inmediato. Los citados autores, proponen que en caso de dudas, un periodo de observación de 5 min puede ser útil para distinguir entre AP y dolor, permitiendo así identificar a los niños que requieren tratamiento dirigido al dolor o a la agitación.

El dolor puede considerarse, por tanto, un factor agravante de la AP, y para evaluar correctamente la agitación el dolor postoperatorio debe estar completamente controlado mediante una adecuada analgesia⁴⁴. En nuestro estudio, en todos los procedimientos que así lo permitían se realizó un bloqueo nervioso periférico o un bloqueo incisional previo a la incisión quirúrgica o al finalizar el procedimiento quirúrgico. Además, en todos los pacientes se administró analgesia preventiva intraoperatoria mediante una dosis metamizol iv, y en la URPA, si la enfermera responsable consideraba que el niño tenía signos de dolor, se le administraba adicionalmente una dosis de paracetamol. De esta forma, pretendíamos que todos los niños tuviesen un adecuado control del dolor postoperatorio para que este no fuese confundido con AP.

Sin embargo, el papel del dolor en el desarrollo de la AP no está claro. En algunos estudios^{64,102} se ha visto que una buena analgesia postoperatoria reduce la incidencia de AP, mientras que en otros trabajos se ha encontrado que procedimientos anestésicos sin dolor postoperatorio como exploraciones de RMN o TAC están asociados a AP en el despertar de la anestesia^{3,63}.

En nuestro estudio, la **ansiedad preoperatoria** está directamente relacionada con la AP, pudiendo incrementar aproximadamente 3 veces el riesgo de padecerla (OR=2.96, $p=0.0033$). Además, los pacientes que tenían AP severa y que precisaron terapia farmacológica para control de la AP, tenían puntuaciones más altas en la escala de ansiedad preoperatoria ($p=0.0354$), y ello a pesar de que en todos los casos en que el anestesiólogo consideraba que el niño podía tener ansiedad de separación de los padres, se suministraba premedicación con midazolam. Ésto demuestra la importancia de adoptar otras medidas de preparación psicológica para reducir la ansiedad

preoperatoria, además de la premedicación con ansiolíticos, así como dar una información detallada a los padres sobre el procedimiento perioperatorio. Nuestros resultados concuerdan con los de otros trabajos, como los de Aono *et al.*⁷⁵ y Kain *et al.*⁵, que también encontraron que niveles elevados de ansiedad preoperatoria estaban asociados con un aumento en la incidencia de AP. Esto es importante para el equipo quirúrgico, que puede predecir la aparición de este fenómeno postoperatorio adverso, basándose en el nivel de ansiedad preoperatoria del niño.

Respecto al agente anestésico, nuestro trabajo ha demostrado como principal hallazgo que **el propofol** tiene un efecto preventivo en la aparición de la AP, reduciendo su incidencia y su intensidad. La administración de una sola dosis de propofol de 1.5 mg.kg⁻¹ iv reduce un 50% la probabilidad de tener AP ($p=0.0368$), esto independientemente de la edad del niño. Este efecto protector del propofol que hemos encontrado en nuestro trabajo, coincide con el descrito en el meta-análisis de Dahmani *et al.*⁸⁴. Analizando el momento más adecuado de su administración con este fin, estos autores demuestran que previene la AP si se administra durante o al final de la intervención quirúrgica, no así si se administra una dosis al principio de la intervención, durante la inducción anestésica. En nuestro estudio, el efecto protector del propofol administrado durante la inducción anestésica perdura hasta el postoperatorio inmediato probablemente porque las cirugías fueron de corta duración (tenían una media de 26.7 \pm 1.2 min), por lo que su efecto aún perduraría tras el despertar de la anestesia.

En cuanto al mantenimiento de la anestesia general con propofol, Chandler *et al.*¹³⁵ compararon la AP tras anestesia con TIVA frente a sevoflurano en niños, y encontraron una incidencia de AP menor con propofol que con sevoflurano (14.9% frente a 38.3%, $p<0.025$). Dos meta-análisis, de Kanaya *et al.*⁵¹ y de Costi *et al.*⁵², demuestran que los niños sometidos a anestesia general con propofol (TIVA) tienen menor riesgo de desarrollar AP que con sevoflurano [OR=0.25 (IC 95% 0.16-0.39) y RR=0.35 (IC 95% 0.25-0.51) respectivamente].

Respecto al **agente anestésico inhalatorio**, nuestro trabajo indica que el desflurano disminuye la incidencia de AP frente al sevoflurano, aunque no es una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.108$). Sin embargo, sí hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la intensidad de AP, siendo menos intensa con el desflurano (5.4 \pm 1.1 en el grupo DES+MDZ vs 6.7 \pm 1.4 en el grupo SEVO+MDZ, $p=0.0438$). Estimamos que estas diferencias entre ambos agentes a las que apunta

nuestro trabajo, concediendo un potencial efecto protector (probablemente moderado) al desflurano, serían muy posiblemente confirmadas con una muestra de mayor tamaño, lo que se nos plantea como una futura línea de investigación. También, cabe señalar que en el análisis multivariante, con todos los factores interrelacionados, el agente inhalatorio tampoco parece influir en la predicción de la AP; esto se debe a que al mezclarse con más factores, las otras variables tienen más “peso” e influencia a la hora de predecir la AP.

Tras una exhaustiva revisión de la literatura, los resultados de incidencia de AP entre ambos agentes en pediatría son escasos y contradictorios. En el meta-análisis realizado por He *et al.*⁵⁴ sobre los efectos de la anestesia con sevoflurano y desflurano en la población pediátrica, en el que incluyen 5 estudios sobre AP, encontraron que el desflurano produce ligeramente mayor agitación que el sevoflurano. Sin embargo ninguno de los 5 estudios utilizaba la escala PAED, que actualmente es la escala de referencia para medir la AP, sino que utilizaban escalas muy sencillas, y se tratan de series pequeñas de datos (20-120 pacientes) y de cirugías de otorrinolaringología y de neurocirugía (cirugías con mayor tasa de AP). En otro meta-análisis reciente de Lim *et al.*⁵⁹, de los 3 estudios que utilizaban la escala PAED para medir la AP: Singh *et al.*⁶² encontraron mayor incidencia de AP con sevoflurano comparado con desflurano, y los otros dos, Sethi *et al.*⁶¹ y Locatelli *et al.*⁶⁰, no encontraron diferencias significativas entre ambos gases. Dicho meta-análisis concluye, como nuestro estudio, que no hay diferencias respecto a la incidencia de AP entre ambos agentes.

Por otra parte, no hemos encontrado ningún estudio que compare las características de la AP entre ambos agentes inhalatorios. En nuestro trabajo hemos analizado las diferencias entre ambos gases en cuanto a los distintos ítems de la escala PAED, y hemos encontrado que las diferencias en la AP se deben a las puntuaciones en los ítems 1 a 3, donde son significativamente más altas con sevoflurano que con desflurano. Estos son los ítems relacionados con la conexión del paciente con el medio (ítem 1: *el niño establece contacto con el cuidador*, ítem 2: *las acciones del niño son con un propósito*, ítem 3: *el niño es consciente de lo que hay a su alrededor*). No hemos encontrado diferencias entre ambos agentes en las puntuaciones de los ítems 4 y 5 (ítem 4: *el niño está inquieto*, ítem 5: *el niño está inconsolable*). Por tanto, clínicamente los pacientes agitados con sevoflurano están más desorientados y desconectados con el medio que los pacientes agitados con desflurano. Podría decirse que es una agitación

“cualitativamente” distinta. Para este análisis sólo se incluyeron los pacientes a los que sólo se había administrado SEVO o DES, sin midazolam y sin propofol, para que sus efectos no influyesen en las características de la AP. En este objetivo también encontramos diferencias significativas según la edad, los pacientes de mayor edad eran los que puntuaban con valores más bajos en todos los ítems ($p<0.05$). Por tanto, la edad también influye en la incidencia, intensidad y características de la AP.

En nuestra serie, hemos encontrado también que el tiempo de despertar fue menor en el grupo DES frente al grupo SEVO (4.9 ± 0.4 vs 7.6 ± 0.4 min, $p=0.0001$). Esto concuerda con los estudios revisados sobre el tema. Las diferencias en el tiempo de despertar entre ambos agentes en adultos son bien conocidas¹³⁶. En niños, dos recientes meta-análisis^{54,59} también sugieren diferencias entre ambos gases en el tiempo de despertar, tiempo de extubación y tiempo de apertura ocular, siendo más cortos con desflurano que con sevoflurano.

No hemos encontrado diferencias entre el sevoflurano y el desflurano en el tiempo de estancia en URPA, en complicaciones intra o postoperatorias, en alteraciones tardías del comportamiento, ni en el dolor postoperatorio.

En nuestro trabajo, hemos encontrado un 20% de **eventos adversos intraoperatorios**, la mayoría fueron respiratorios y cardiovasculares. La mayoría de los eventos respiratorios (laringoespasma, broncoespasma, tos y estridor) se dieron en los pacientes sometidos a desflurano (60%) frente a los sometidos a sevoflurano (40%), si bien esta diferencia no fue significativa ($p=0.2569$). Estudios preliminares en niños demostraron que el desflurano estaba asociado a una alta incidencia de complicaciones respiratorias y de la vía aérea cuando se administraba mediante mascarilla facial para la inducción de la anestesia^{137,138}. Desde entonces, los estudios con desflurano en niños se han limitado mayoritariamente a aquellos en los que se mantenía la vía aérea con intubación orotraqueal. En estas circunstancias la incidencia de complicaciones respiratorias tras la extubación es baja, y no difiere de la de sevoflurano e isoflurano^{57,139,140}. Sin embargo, los estudios con desflurano para el mantenimiento de la anestesia con mascarilla laríngea en niños son más escasos. Lerman *et al.*¹⁴¹ analizaron las respuestas respiratorias de 400 niños en los que el mantenimiento de la anestesia se realizó con desflurano o con isoflurano a través de una mascarilla laríngea. Encontraron una incidencia de complicaciones graves respiratorias (laringoespasma, broncoespasma, obstrucción de la vía aérea) del 9% con desflurano, mayor que con

isoflurano (4%), aunque esta diferencia no fue significativa, y hubo mayor incidencia de complicaciones respiratorias cuando retiraban la mascarilla laríngea en un plano anestésico profundo que cuando la retiraban con el niño despierto ($p<0.006$).

En cuanto a la premedicación con **midazolam**, en nuestro estudio hemos encontrado paradójicamente que aumenta ligeramente la incidencia de la AP en el grupo SEVO ($p=0.04$). Este hecho podría explicarse por la diferencia de edad entre ambos grupos (4.7 ± 0.6 años en grupo SEVO y 3.7 ± 0.4 años en grupo SEVO+MDZ, $p=0.138$), que si bien no era significativa, pertenecen a un rango de edad crucial, en el que además se siguen produciendo cambios en el SNC. Otra posible explicación es que la premedicación no hubiese sido efectiva en algunos casos, debido a la no cooperación de los niños en algunas ocasiones. En nuestro centro, habitualmente se administra por vía intranasal en el Hospital de Día y precisa de cierta colaboración por parte del niño, por lo que su efecto no es tan predecible como cuando se administra iv.

Las diferencias significativas en la edad entre los pacientes premedicados y los no premedicados en nuestro estudio (3.9 ± 0.3 años vs 6.8 ± 0.4 años, $p<0.001$) responde a la práctica clínica habitual de nuestro servicio, en el que se administra premedicación con midazolam a los niños de 1 a 5 años, pues son los que mayor ansiedad de separación paterna sufren.

En trabajos previos, el efecto de la premedicación con midazolam sobre la AP no está claro. El meta-análisis de Dahmani *et al.*⁸⁴ no encontró que su administración 30 min antes de la inducción anestésica tuviese efecto profiláctico sobre la AP. Sin embargo otro meta-análisis, de Zhang *et al.*⁸⁵, sí encontró que el midazolam previene la AP. Esta diferencia podría deberse a las diferencias en los protocolos de analgesia y en los diseños de los diferentes estudios incluidos en ambos meta-análisis. Sería conveniente realizar un estudio similar a este, limitando la edad de inclusión a niños de 1 a 5 años, que son los que más suelen beneficiarse de la premedicación. Cole *et al.*¹⁴² también encontraron que los niños premedicados con midazolam tenían una incidencia mayor de agitación que los que no estaban premedicados. He dicho trabajo, como en nuestro estudio, la administración de midazolam no fue aleatorizada sino que se administró a los niños que se creía podían tener ansiedad de separación paterna, la personalidad del niño u otros factores relacionados con la selección de la premedicación pueden haber influido en este aumento de AP. Dado que la premedicación no ha sido

aleatorizada no se puede concluir que la premedicación con midazolam aumente la AP, ni determinar el efecto exacto de este fármaco sobre la AP.

No obstante, hemos identificado varios factores de riesgo relacionados tanto con la incidencia como con la intensidad de la AP, y que son la edad (menores de 5 años), la ansiedad preoperatoria, y el dolor postoperatorio. Por tanto, todas las **estrategias encaminadas a disminuir la AP** deben ir dirigidas a planes de actuación sobre los factores de riesgo, y en definitiva a la prevención de la AP. Primeramente al control de la ansiedad preoperatoria, mediante la premedicación con fármacos ansiolíticos 30 min antes de la cirugía, la instauración de programas educativos preoperatorios para padres y niños, técnicas de distracción (*comics*, ambiente infantil apropiado, colores y vestimenta apropiada, emisión de videos, payasos, etc.) y manteniendo el mayor tiempo posible la presencia de los padres^{143,144,145}. En algunos estudios, la presencia de los padres durante la inducción anestésica ha demostrado resultados satisfactorios^{146,147,148}, principalmente en los niños que requieren procedimientos anestésicos y quirúrgicos repetidos (enfermedades crónicas), pero ésta es una práctica poco extendida y controvertida, pues muchos anestesiólogos alegan trabajar más incómodos con la presencia parental, falta personal para acompañar a los mismos a la sala espera, y algunos opinan que los padres pueden transmitir sus temores al niño incrementando la ansiedad del mismo. La situación actual en muchos hospitales quirúrgicos es la falta de protocolización y ausencia total de técnicas encaminadas a disminuir esta ansiedad preoperatoria.

También podría plantearse eliminar la analítica preoperatoria en los pacientes ASA I-II programados para cirugías menores y no sangrantes como son las de régimen ambulatorio (CMA). La extracción de sangre a veces conlleva varios intentos pues puede ser dificultosa en este grupo de edad, lo que supone una experiencia muy traumática y estresante para los niños de menor edad (que son los de mayor riesgo de AP) y contribuye a aumentar la ansiedad preoperatoria el día de la intervención quirúrgica al tener esta experiencia muy reciente. A este respecto hay estudios que indican que la analítica preoperatoria tiene un valor muy limitado en el manejo de estos pacientes; la mayoría de las alteraciones detectadas en las analíticas no modifican la estrategia anestésica y son irrelevantes para la cirugía¹⁴⁹. Una adecuada anamnesis y exploración física son más importantes que los análisis de laboratorio para determinar la estrategia anestésica para la cirugía^{150,151,152,153}. Además, esto supondría un importante

ahorro de recursos, sin comprometer la seguridad y calidad de la asistencia. Johnson *et al.*¹⁵⁴ calcularon que seleccionando adecuadamente las pruebas preoperatorias a realizar, se podrían ahorrar 50000 libras anuales en el hospital.

Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, también deben tomarse medidas para controlar adecuadamente el dolor postoperatorio. A este respecto, ante la sospecha o duda de que el niño tenga dolor, tiene que administrarse un analgésico. Otras opciones de control de dolor postoperatorio son los bloqueos guiados por ecografía, pues suponen una mayor eficacia de la técnica y mayor seguridad, aunque la mayor desventaja es la necesidad de una nueva curva de aprendizaje^{155,156}.

Finalmente, es interesante recalcar el papel profiláctico que tiene el propofol en dosis única en la inducción anestésica, o bien 30 min antes de acabar la cirugía, pues reduce la incidencia y la intensidad de AP. Todas estas medidas estarían especialmente indicadas en los pacientes de mayor riesgo de AP, es decir, en los menores de 5 años.

5.2 Repercusiones de la AP

La AP en los pacientes intervenidos, especialmente en niños, es un problema que tiene graves repercusiones sobre la evolución clínica así como **riesgos sobre la seguridad del paciente** debido a la potencial autolesión. Así, en nuestro estudio hemos encontrado que 31 pacientes de los que tuvieron AP (79%) tuvieron alguna complicación en la URPA: 6 pacientes perdieron la vía venosa periférica y 25 pacientes se quitaron la monitorización. Esto podría suponer potencialmente un problema aún más grave si se tratase de otro tipo de intervenciones quirúrgicas, como postoperatorios de cirugía cardíaca, de neurocirugía o de cirugía torácica, en cuyo caso podrían haber sido cables epicárdicos de marcapasos, tubos de tórax, drenajes ventriculares, sondas vesicales o sondas nasogástricas lo que se arrancasen, y cuyas consecuencias podrían ser mucho más graves e incluso potencialmente letales. Por lo tanto, los resultados de este estudio, al identificar factores de riesgo, pueden promover la implementación de estrategias de prevención dirigidas.

Además, la AP puede tener **repercusiones en el funcionamiento de la URPA** al requerir personal sanitario extra para sujetar e inmovilizar al niño agitado, siendo necesario pedir ayuda constantemente. Genera situaciones frecuentes de estrés laboral y es un fenómeno desagradable no sólo para el equipo de cuidadores, sino también para

los padres si están presentes. En nuestro trabajo, no hemos encontrado que la AP prolongue la estancia en la URPA frente a los pacientes sin AP. También cabe reseñar que un 5% de los pacientes precisaron medicación de rescate para tratar la AP por ser muy severa (midazolam, propofol o fentanilo), lo cual requiere una monitorización y vigilancia más estrecha por parte del personal de enfermería.

Adicionalmente, es interesante reseñar que hemos encontrado **cambios de comportamiento** tardíos, días después del postoperatorio, en hasta un 20% de los pacientes encuestados, de los cuales un 43% tuvieron alteraciones de la conducta (principalmente hiperactividad, dificultad de separación de los padres y apatía), un 34% alteraciones del sueño (pesadillas en su mayoría), un 14% alteraciones del apetito (inapetencia), y un 9% enuresis nocturna de reciente aparición. La mayoría de estos cambios de comportamiento ocurrieron durante los primeros 10 días del postoperatorio. En 6 pacientes (17%) estos perduraban a los 15 días del postoperatorio, y en todos los casos, ya no estaban presentes a los 30 días. Sin embargo, si bien parece que es un fenómeno autolimitado, desconocemos si estos niños pueden desarrollar fobias, síndrome de estrés postraumático, u otras alteraciones de comportamiento más a largo plazo; por lo que sería conveniente realizar futuros estudios de seguimiento a largo plazo.

No hemos encontrado relación entre los cambios de comportamiento tardíos postoperatorios y la AP ($p=0.0930$). Hay estudios que sugieren que existe una relación entre ansiedad preoperatoria, agitación postoperatoria y cambios de comportamiento postoperatorios^{5,120}, pudiéndose predecir el desarrollo de estos dos últimos basándose en los niveles de ansiedad preoperatoria. En nuestro estudio, no hemos encontrado que la ansiedad preoperatoria estuviese asociada a los cambios de comportamiento tardíos, aunque la ansiedad preoperatoria sí que estaba asociada a la AP como se ha comentado anteriormente.

Por otra parte, en nuestro trabajo todos los pacientes incluidos tenían un riesgo anestésico ASA I o II, por lo que no se consideró necesario estudiar si los antecedentes específicos de cada niño podían influir en la AP o en la aparición de cambios de comportamiento tardíos. Sin embargo, a la vista de los resultados obtenidos y analizados en este trabajo cabe apuntar que sería interesante en futuros trabajos identificar a los niños que han tenido anestesiás previas o alguna otra experiencia hospitalaria anterior, así como estudiar la personalidad de cada niño. En esta línea, hay

estudios que apuntan a que los niños más impulsivos, emocionales y menos sociales, tienen más riesgo de desarrollar cambios de comportamiento durante el postoperatorio^{5,120}. En otro trabajo, Fortier *et al.*¹⁵⁷ sugieren que las diferencias culturales, incluyendo el idioma y la raza, pueden contribuir a desarrollar cambios de comportamiento, principalmente durante el periodo postoperatorio inmediato.

La AP y los cambios de comportamiento tardíos detectados y analizados fueron autolimitados y se resolvieron en el periodo perioperatorio (en los primeros 30 días), no obstante se desconocen los efectos que pueden tener la AP y estos cambios de comportamiento en el desarrollo neurológico y psicológico de estos niños. A este respecto, en diciembre 2016 ha salido un **Comunicado de la FDA**¹⁶ en el que se advierte que “el uso repetido o prolongado de anestésicos generales y sedantes en cirugías o procedimientos en niños menores a 3 años o en embarazadas durante el tercer trimestre puede afectar el desarrollo cerebral de los niños”. Esta preocupación surge a partir de estudios no clínicos realizados en animales^{158,159,160,161,162,163} que demuestran que el uso de anestésicos durante el periodo de “maduración” cerebral o sinaptogénesis puede producir efectos neurotóxicos adversos (pérdida de neuronas y oligodendrocitos, y alteraciones en morfología sináptica y neurogénesis); se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos no clínicos. En cuanto a la exposición de la anestesia en la infancia, hay estudios publicados entre 2009 y 2015 que sugieren que exposiciones largas o repetidas pueden contribuir a desarrollar diversos problemas cognitivos y de comportamiento, como retraso en el desarrollo neurológico, discapacidades de aprendizaje y trastornos de déficit de atención con hiperactividad^{11,12,13,14,15,164}. Sin embargo, hay que señalar que todos estos estudios son observacionales y tienen bastantes limitaciones, como sesgos de selección, control incompleto de factores de confusión o no determinación de la duración de la exposición a la anestesia en la mayoría de ellos. Además, no queda claro si estos efectos son resultado de los fármacos anestésicos, de la cirugía misma, o si están relacionados con la patología subyacente de los niños u otros factores.

Más recientemente, en 2016, se han publicado los resultados provisionales del estudio GAS¹⁶⁵ y los resultados del estudio PANDA¹⁶⁶. El **estudio GAS** (*General Anesthesia compared to Spinal Anesthesia*) es el primer estudio aleatorizado, internacional y multicéntrico, que estudia si la exposición en niños de corta edad a la anestesia está asociada con eventos adversos del neurodesarrollo. Compara los

resultados del desarrollo neurológico (a través de la escala Bayley III¹⁶⁷) de niños menores de 60 semanas de edad postconcepcional sometidos a anestesia general con sevoflurano (n=359) frente a niños sometidos a anestesia regional (n=363), caudal o espinal, para cirugía de hernia inguinal. Los resultados preliminares tras 2 años de seguimiento no reportan diferencias entre ambos grupos, y los autores concluyen que la anestesia con sevoflurano de menos de 1 hora de duración no parece aumentar el riesgo de resultados adversos en el desarrollo neurológico a la edad de 2 años en comparación con la anestesia regional. El estudio GAS se completará cuando estos pacientes cumplan 5 años (2018-2019). El **estudio PANDA** (*Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment*) es un estudio observacional de cohortes que compara un grupo de niños (n=105) sanos menores de 3 años sometidos a una exposición única de anestesia general frente a un grupo no expuesto (n=105) que eran los hermanos de los niños expuestos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la función cognitiva (medida a través del Coeficiente Intelectual).

Por tanto, si bien el estudio GAS aún no ha finalizado, a pesar de la reciente preocupación en este tema, ambos estudios proporcionan alguna evidencia clínica de que una exposición única, relativamente breve a la anestesia general a edad temprana, no es probable que ocasione déficits clínicamente detectables en la función cognitiva global o trastornos serios de comportamiento.

Nos planteamos si la AP y los cambios de comportamiento tardíos son manifestaciones clínicas de un efecto adverso cerebral del agente anestésico, o son solamente una manifestación clínica de un despertar rápido en un ambiente desconocido en niños pequeños con labilidad emocional exacerbada, que no comprenden que la intervención quirúrgica ha sido beneficiosa para ellos, y que conlleva incomodidades y molestias transitorias. Futuras investigaciones aclararán si la anestesia y la AP, pueden tener efectos a largo plazo en los pacientes pediátricos.

5.3 Discusión del método

Consideramos que algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico.

Históricamente, la AP siempre ha resultado difícil de definir y de medir. Los estudios publicados sobre este tema utilizan distintas definiciones y distintas escalas de

medición, haciendo difícil la comparación de estudios en términos de tasa de incidencia, identificación de factores de riesgos, y técnicas para la prevención y control de este fenómeno. En el presente estudio se ha evaluado la AP con la escala PAED, que se desarrolló en el 2004² con el objetivo de minimizar los errores de la evaluación clínica de la AP. La escala PAED se ha demostrado útil y fiable⁸³, aunque no está exenta de ciertas limitaciones. La principal de ellas sigue siendo la dificultad para diferenciar la AP de los síntomas de dolor postoperatorio, como se ha comentado anteriormente (ver apartado 5.1. de la discusión). Sin embargo, sí hay consenso en que el uso de la escala PAED es útil para mejorar la metodología de las investigaciones en este campo, principalmente cuando el dolor postoperatorio está controlado y descartado como causa de AP⁸³. Sería útil utilizar una escala de dolor en combinación con la escala PAED y basada en la edad, para poder diferenciar bien estos dos fenómenos.

Otra limitación de la escala PAED es que no contempla la presencia de pacientes dormidos. En el caso de los niños, es especialmente frecuente que en el periodo postoperatorio inmediato, el niño esté dormido durante unos minutos. Como durante este estudio, la mascarilla laríngea se retiraba en quirófano cuando el paciente mostraba signos de estar despierto y es entonces cuando el niño se trasladaba a la URPA, se ha considerado que si en el momento de medición de la escala en la URPA el niño estaba dormido, es que estaba tranquilo y por lo tanto se le daba una puntuación de 0 (no agitado) para su posterior análisis estadístico.

Por otra parte, para ver la evolución de la AP durante el periodo de estancia en la URPA, por nuestra experiencia profesional, y dado que en muchos estudios sobre AP no se menciona el momento de medición, nos pareció lo más adecuado realizar dos mediciones de la escala PAED, a los 5 y a los 15 min de estancia en la URPA. Sin embargo, a la vista de los resultados obtenidos y analizados en este trabajo cabe apuntar que sería interesante en futuros trabajos hacer más mediciones (por ejemplo cada 5 min). Así, Locatelli *et al.*⁶⁰ realizaron mediciones de la AP cada 5 min durante 20 min, y así compararon cómo evolucionaba la AP en el grupo de sevoflurano y el grupo de desflurano. Estos autores encontraron que la incidencia de AP era similar con ambos agentes inhalatorios, sin embargo esta era de menor duración en el caso del desflurano.

Hay también que destacar que los estudios no son homogéneos entre sí, e incluyen grupos de edades distintas, cirugías distintas y distintos métodos de control del dolor. Son necesarios por tanto más estudios que utilicen definiciones apropiadas de la

AP, escalas validadas, y protocolos estandarizados para entender mejor este fenómeno e identificar factores de riesgo en el periodo perioperatorio, para poder tratar selectivamente a los pacientes en riesgo de sufrir AP. A pesar del trabajo científico realizado sobre este tema, su etiología sigue sin estar clara. La búsqueda de definiciones básicas y la necesidad de instrumentos clínicos precisos para evaluar la AP sigue siendo hoy en día un reto.

En nuestro trabajo, la evaluación de la AP en la URPA se realizó de forma enmascarada, es decir, la enfermera responsable de la URPA desconocía el grupo de tratamiento del paciente para así evitar sesgos. Sin embargo y por razones evidentes, la administración del agente inhalatorio en quirófano era conocida por el anestesiólogo, si bien los pacientes estaban aleatorizados a una de las dos ramas de tratamiento. El investigador principal, encargado de la llamada telefónica a los padres en el postoperatorio, tampoco era “ciego” a la medicación suministrada durante el procedimiento. La administración de la dosis de propofol intraoperatoria no fue aleatorizada y responde a la conveniencia de, en determinados casos, profundizar el plano anestésico durante la inducción para colocar la mascarilla laríngea, principalmente en niños mayores en los que el efecto de relajación muscular que ejerce el sevoflurano es menor. Esta es la razón por la cual el grupo al que se administró propofol era significativamente de mayor edad al grupo al que no se le suministró.

Otras de las limitaciones de este estudio es la exposición al sevoflurano en ambos grupos durante la inducción de la anestesia, pues usamos este agente anestésico para la inducción en todos los pacientes. Esto responde a la práctica clínica habitual de nuestro centro y de la mayoría de los anestesiólogos pediátricos, en los que la inducción inhalatoria es de elección, debido principalmente al temor que suscita en los niños la punción venosa, unido a la mayor complejidad técnica que ésta supone en algunos casos. Sin embargo, la duración media de la anestesia en nuestro estudio fue de aproximadamente 30 min y para entonces, el efecto del sevoflurano usado durante la inducción ya sería despreciable en la agitación en el periodo postoperatorio.

Finalmente, si bien todas las intervenciones quirúrgicas a las que fueron sometidos los pacientes eran procedimientos de CMA de cirugía pediátrica, estrictamente la homogeneidad de las intervenciones quirúrgicas no es exacta al 100%. Como ejemplo, no es lo mismo una circuncisión que una prepucioplastia o una exploración genital; el dolor también influye aunque, para analgesia perioperatoria,

previamente a la incisión quirúrgica se realizó un bloqueo nervioso periférico o incisional en todos los casos susceptibles de poder realizarse. Otros posibles factores que pueden influir son la variabilidad intercirujano y la eficacia del bloqueo realizado. Aunque se han seleccionado procedimientos bastante homogéneos de cirugía pediátrica, sería interesante agrupar a los pacientes en grupos aún más homogéneos de cirugías para su posterior evaluación.

No quisiéramos dejar de mencionar en esta discusión, que aprovechando la antes mencionada llamada telefónica realizada a los padres en el postoperatorio, realizamos una encuesta de satisfacción como agradecimiento por el estudio y a la vez como control de calidad. Encontramos un alto índice de satisfacción: un 98% de las familias encuestadas calificaron de excelente o muy bueno el proceso perioperatorio. Además, el interés mostrado en el seguimiento del niño aumentaba aún más su nivel de satisfacción.

6 CONCLUSIONES

1. La incidencia de agitación postoperatoria fue del 21.3%. La incidencia e intensidad de agitación postoperatoria son máximas en los primeros minutos del postoperatorio, y descienden a la mitad a los 15 minutos.
2. No hay diferencias significativas en la incidencia de agitación postoperatoria entre el desflurano y el sevoflurano. Sin embargo, la agitación postoperatoria producida por el desflurano es más suave y los pacientes están menos desconectados con el medio.
3. El propofol disminuye la incidencia e intensidad de la agitación postoperatoria. La administración de una dosis de propofol durante la inducción anestésica reduce un 50% la probabilidad de tener agitación postoperatoria, y disminuye en 2 puntos la puntuación de la escala PAED.
4. La premedicación con midazolam no disminuye la incidencia ni la intensidad de agitación postoperatoria.
5. La ansiedad preoperatoria incrementa 3 veces la incidencia de agitación postoperatoria. Las puntuaciones más altas de ansiedad preoperatoria predicen la necesidad de terapia farmacológica para control de la agitación postoperatoria.
6. La edad es el principal factor de riesgo de agitación postoperatoria, siendo más frecuente y más intensa en niños de edad inferior a 5 años. A medida que aumenta la edad 1 año se reduce un 41% la probabilidad de tener agitación postoperatoria. El sexo, la calidad de la inducción, la duración de la cirugía, y las incidencias intraoperatorias, no influyen en la agitación postoperatoria.
7. El dolor postoperatorio aumenta 15 veces la incidencia de agitación postoperatoria.
8. El tiempo de despertar fue significativamente menor con desflurano que con sevoflurano, pero hubo más incidencia de eventos adversos respiratorios con desflurano.
9. Un 20% de los pacientes presentaron cambios de comportamiento tardíos en forma de trastornos del sueño, de la conducta, de la alimentación y enuresis nocturna. No se encontraron factores de riesgo que estuviesen relacionados con su aparición.

Conclusiones

10. En un 17% de los niños, la agitación postoperatoria tuvo consecuencias sobre la seguridad del paciente: pérdida de la vía periférica, pérdida de la monitorización, necesidad de terapia farmacológica y de personal sanitario extra para su control.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson TA, Graves SA. Pediatric considerations in a general postanesthesia care unit. *J Post Anesth Nurs* 1990;5:16–24.
2. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138–45.
3. Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 2000;10:419–24.
4. Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg* 2007;104:84–91.
5. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004;99:1648–54.
6. Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria. Estándares y recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid: 2008.
7. Postuma R, Ferguson CC, Stanwick RS, Horne JM. Pediatric day-care surgery: a 30-year hospital experience. *J Pediatr Surg* 1987;22:304–7.
8. Garcia-Pedrajas F, Monedero P. Ambulatory pediatric anesthesia: preanesthetic evaluation, anesthetic techniques, and immediate postoperative care. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1993;40:217–29.
9. Collins CE, Everett LL. Challenges in pediatric ambulatory anesthesia: kids are different. *Anesthesiol Clin* 2010;28:315–28.
10. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 2003;13:63–7.
11. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011;113:1143–51.
12. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128:e1053-61.

13. Naumann HL, Haberkern CM, Pietila KE, Birgfeld CB, Starr JR, Kapp-Simon KA, et al. Duration of exposure to cranial vault surgery: associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis. *Paediatr Anaesth* 2012;22:1053–61.
14. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanic K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc* 2012;87:120–9.
15. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;110:796–804.
16. U. S. Food and Drug Administration. [Internet] [access 2017 Apr 15]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM534741.pdf>. 2016
17. Terrell RC. The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 2008;108:531–3.
18. Tornero Tornero C. Anestesia. Fundamentos y manejo clínico. 2015. page 268–80.
19. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:215–28.
20. Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA. Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev* 2001;7:48–120.
21. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Research* 2015;4:626.
22. Ficha técnica de Sevorane (sevoflurano). AEMPS.[Internet] [access 2017Apr15]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451_ft.pdf. 2016
23. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12^a. 2012.
24. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:331–48.
25. Morgan G, Mikhail M, Murray M. Clinical anesthesiology. 4^a. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.

26. Ficha técnica de Suprane (desflurano). AEMPS. [Internet] [access 2017 Apr 15]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60554/60554_ft.pdf. 2015
27. Johr M, Berger TM. Paediatric anaesthesia and inhalation agents. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:501–22.
28. Jakobsson J. Desflurane: a clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:420–32.
29. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology* 1961;22:667–73.
30. Holzki J, Kretz FJ. Changing aspects of sevoflurane in paediatric anaesthesia: 1975–99. *Paediatr. Anaesth.* 1999;9:283–6.
31. Martini DR. Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:395–8.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 2000.
33. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996;83:917–20.
34. Lerman J, Davis PJ, Welborn LG, Orr RJ, Rabb M, Carpenter R, et al. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1996;84:1332–40.
35. Przybylo HJ, Martini DR, Mazurek AJ, Bracey E, Johnsen L, Cote CJ. Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth* 2003;13:609–16.
36. Cravero JP, Beach M, Thyr B, Whalen K. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg* 2003;97:364–7.
37. Martin JC, Liley DTJ, Harvey AS, Kuhlmann L, Sleight JW, Davidson AJ.

- Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children. *Anesthesiology* 2014;121:740–52.
38. Jacob Z, Li H, Makaryus R, Zhang S, Reinsel R, Lee H, et al. Metabolomic profiling of children's brains undergoing general anesthesia with sevoflurane and propofol. *Anesthesiology* 2012;117:1062–71.
39. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Fujimori R, Mori K. Comparison between sevoflurane and halothane for paediatric ambulatory anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;67:387–9.
40. Sarner JB, Levine M, Davis PJ, Lerman J, Cook DR, Motoyama EK. Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1995;82:38–46.
41. Greenspun JC, Hannallah RS, Welborn LG, Norden JM. Comparison of sevoflurane and halothane anesthesia in children undergoing outpatient ear, nose, and throat surgery. *J Clin Anesth* 1995;7:398–402.
42. Wells LT, Rasch DK. Emergence 'delirium' after sevoflurane anesthesia: a paranoid delusion? *Anesth Analg* 1999;88:1308–10.
43. Picard V, Dumont L, Pellegrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:307–10.
44. Silva LM da, Braz LG, Modolo NSP. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:107–13.
45. Oh A-Y, Seo K-S, Kim S-D, Kim C-S, Kim H-S. Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:297–9.
46. Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997;87:1298–300.
47. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishiguro Y, Nakata Y, et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg* 2000;91:563–6.
48. Beskow A, Westrin P. Sevoflurane causes more postoperative agitation in

- children than does halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:536–41.
49. Munk L, Andersen G, Moller AM. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:1059–66.
 50. Card E, Pandharipande P, Tomes C, Lee C, Wood J, Nelson D, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 2015;115:411–7.
 51. Kanaya A, Kuratani N, Satoh D, Kurosawa S. Lower incidence of emergence agitation in children after propofol anesthesia compared with sevoflurane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2014;28:4–11.
 52. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane database Syst Rev* 2014;CD007084.
 53. Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2008;109:225–32.
 54. He J, Zhang Y, Xue R, Lv J, Ding X, Zhang Z. Effect of Desflurane versus Sevoflurane in Pediatric Anesthesia: A Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18:199–206.
 55. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2002;94:1178–81.
 56. Demirbilek S, Tugal T, Cicek M, Aslan U, Sizanli E, Ersoy MO. Effects of fentanyl on the incidence of emergence agitation in children receiving desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:538–42.
 57. Valley RD, Freid EB, Bailey AG, Kopp VJ, Georges LS, Fletcher J, et al. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2003;96:1320–4.
 58. Ghoneim A, Azer M, Ghobrial H, El Beltagy M. Comparative Study between Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane in Neurosurgical Paediatric Patients Undergoing Craniotomy for Supratentorial Tumour Resection. *Med J Cairo Univ*

- 2013;81:51–7.
59. Lim BG, Lee IO, Ahn H, Lee DK, Won YJ, Kim HJ, et al. Comparison of the incidence of emergence agitation and emergence times between desflurane and sevoflurane anesthesia in children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e4927.
 60. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, et al. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth* 2013;23:301–8.
 61. Sethi S, Ghai B, Ram J, Wig J. Postoperative emergence delirium in pediatric patients undergoing cataract surgery--a comparison of desflurane and sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2013;23:1131–7.
 62. Singh R, Kharbanda M, Sood N, Mahajan V, Chatterji C. Comparative evaluation of incidence of emergence agitation and post-operative recovery profile in paediatric patients after isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2012;56:156–61.
 63. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth* 2006;16:748–53.
 64. Weldon BC, Bell M, Craddock T. The effect of caudal analgesia on emergence agitation in children after sevoflurane versus halothane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:321–6.
 65. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003;96:1625–30.
 66. Galford RE. *Problems in anesthesiology: approach to diagnosis*. Boston, MA: 1992.
 67. Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B, Friesen RH. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioral changes. *Paediatr Anaesth* 2010;20:72–81.
 68. Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G, Schulman SR. A Randomized

- Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg* 2016;122:1141–6.
69. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti D V. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1238–45.
 70. Kain ZN, Caldwell-Andrews A, Wang S-M. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:29–44.
 71. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37:444–7.
 72. Boeke S, Duivenvoorden HJ, Verhage F, Zwaveling A. Prediction of postoperative pain and duration of hospitalization using two anxiety measures. *Pain* 1991;45:293–7.
 73. Lumley MA, Melamed BG, Abeles LA. Predicting children's presurgical anxiety and subsequent behavior changes. *J Pediatr Psychol* 1993;18:481–97.
 74. Vetter TR. The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg* 1993;77:96–9.
 75. Aono J, Mamiya K, Manabe M. Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:542–4.
 76. Berghmans JM, Poley M, Weber F Van De Velde M, Adriaenssens P, Klein J, Himpe D, et al. Does the Child Behavior Checklist predict levels of preoperative anxiety at anesthetic induction and postoperative emergence delirium? A prospective cohort study. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:145–56.
 77. Joo J, Lee S, Lee Y. Emergence delirium is related to the invasiveness of strabismus surgery in preschool-age children. *J Int Med Res* 2014;42:1311–22.
 78. Wang S-M, Kulkarni L, Dolev J, Kain ZN. Music and preoperative anxiety: a randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2002;94:1489–94.
 79. Franzoi MAH, Goulart CB, Lara EO, Martins G. Music listening for anxiety relief in children in the preoperative period: a randomized clinical trial. *Rev Lat*

- Am Enfermagem 2016;24:e2841.
80. Bumin Aydin G, Yuksel S, Ergil J, Polat R, Akelma FK, Ekici M, et al. The effect of play distraction on anxiety before premedication administration: a randomized trial. *J Clin Anesth* 2017;36:27–31.
 81. Dionigi A, Gremigni P. A combined intervention of art therapy and clown visits to reduce preoperative anxiety in children. *J Clin Nurs* 2017;26:632–40.
 82. Soliveres J, Sanchez A, Balaguer J, Estruch M, Sanchez J, Solaz C. Parental presence in the operating room: effect on the quality of anesthetic induction and postoperative agitation in children. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:472–6.
 83. Scott GM, Gold JJ. Emergence delirium: a re-emerging interest. *Semin Anesth Perioper Med Pain* 2006;25:100–4.
 84. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth* 2010;104:216–23.
 85. Zhang C, Li J, Zhao D, Wang Y. Prophylactic midazolam and clonidine for emergence from agitation in children after emergence from sevoflurane anesthesia: a meta-analysis. *Clin Ther* 2013;35:1622–31.
 86. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds AM. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 1999;9:299–304.
 87. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001;92:56–61.
 88. Hapfelmeier G, Schneck H, Kochs E. Sevoflurane potentiates and blocks GABA-induced currents through recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABAA receptors: implications for an enhanced GABAergic transmission. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:377–83.
 89. Olsen RW, Yang J, King RG, Dilber A, Stauber GB, Ransom RW. Barbiturate and benzodiazepine modulation of GABA receptor binding and function. *Life Sci* 1986;39:1969–76.

90. Viitanen H, Tarkkila P, Mennander S, Viitanen M, Annila P. Sevoflurane-maintained anesthesia induced with propofol or sevoflurane in small children: induction and recovery characteristics. *Can J Anaesth* 1999;46:21–8.
91. Cohen IT, Drewsen S, Hannallah RS. Propofol or midazolam do not reduce the incidence of emergence agitation associated with desflurane anaesthesia in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2002;12:604–9.
92. Viitanen H, Annila P, Viitanen M, Tarkkila P. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 1999;89:75–9.
93. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter MB. Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology* 1998;89:1147–56.
94. Keegan NJ, Yudkowitz FS, Bodian CA. Determination of the reliability of three scoring systems to evaluate children after general anesthesia. *Anaesthesia* 1995;50:200–2.
95. Cho EJ, Yoon SZ, Cho JE, Lee HW. Comparison of the effects of 0.03 and 0.05 mg/kg midazolam with placebo on prevention of emergence agitation in children having strabismus surgery. *Anesthesiology* 2014;120:1354–61.
96. Arai Y-CP, Fukunaga K, Hirota S. Comparison of a combination of midazolam and diazepam and midazolam alone as oral premedication on preanesthetic and emergence condition in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:698–701.
97. van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA. Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2015;25:668–76.
98. Chen J-Y, Jia J-E, Liu T-J, Qin M-J, Li W-X. Comparison of the effects of dexmedetomidine, ketamine, and placebo on emergence agitation after strabismus surgery in children. *Can J Anaesth* 2013;60:385–92.
99. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau D-R, Albert NT, Truchon RJY. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:1056–61.

100. Tan Y, Shi Y, Ding H, Kong X, Zhou H, Tian J. μ -Opioid agonists for preventing emergence agitation under sevoflurane anesthesia in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 2016;26:139–50.
101. Araki H, Fujiwara Y, Shimada Y. Effect of flumazenil on recovery from sevoflurane anesthesia in children premedicated with oral midazolam before undergoing herniorrhaphy with or without caudal analgesia. *J Anesth* 2005;19:204–7.
102. Aouad MT, Kanazi GE, Siddik-Sayyid SM, Gerges FJ, Rizk LB, Baraka AS. Preoperative caudal block prevents emergence agitation in children following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:300–4.
103. Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M, Fertal K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg* 1999;88:34–8.
104. Lankinen U, Avela R, Tarkkila P. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006;102:1383–6.
105. Cohen IT, Joffe D, Hummer K, Soluri A. Ondansetron oral disintegrating tablets: acceptability and efficacy in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 2005;101:59–63.
106. Salman AE, Camkiran A, Oguz S, Donmez A. Gabapentin premedication for postoperative analgesia and emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Agri* 2013;25:163–8.
107. Abdulatif M, Ahmed A, Mukhtar A, Badawy S. The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2013;68:1045–52.
108. Min X, Xiang-Kui LI, Yu P. Magnesium Sulphate for Postoperative Complications in Children Undergoing Tonsillectomies: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Evid Based Med* 2017;10:16–25.
109. Khalili G, Sajedi P, Shafa A, Hosseini B, Seyyedyousefi H. A randomized

- evaluation of intravenous dexamethasone versus oral acetaminophen codeine in pediatric adenotonsillectomy: emergence agitation and analgesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2012;21:499–504.
110. Lardner DR, Dick BD, Crawford S. The effects of parental presence in the postanesthetic care unit on children's postoperative behavior: a prospective, randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2010;110:1102–8.
 111. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Krivutza DM, Hofstadter MB. Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study. *Anesthesiology* 2000;92:939–46.
 112. Tripi PA, Palermo TM, Thomas S, Goldfinger MM, Florentino-Pineda I. Assessment of risk factors for emergence distress and postoperative behavioural changes in children following general anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2004;14:235–40.
 113. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang S-M, MacLaren JE, et al. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;106:65–74.
 114. Kim SJ, Oh YJ, Kim KJ, Kwak YL, Na S. The effect of recorded maternal voice on perioperative anxiety and emergence in children. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:1064–9.
 115. Rosen HD, Mervitz D, Cravero JP. Pediatric emergence delirium: Canadian Pediatric Anesthesiologists' experience. *Paediatr Anaesth* 2016;26:207–12.
 116. Breitkopf L. Emotional reactions of children to hospitalization. *Z Kinderchir* 1990;45:3–8.
 117. Pearson G. Effect of operative procedures on the emotional life of the child. *Am J Dis Child* 1941;62:716–29.
 118. Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. Changes in children's behavior after hospitalization. Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child* 1966;111:581–93.
 119. Kotiniemi LH, Ryhanen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*

- 1997;52:970–6.
120. Banchs RJ, Lerman J. Preoperative anxiety management, emergence delirium, and postoperative behavior. *Anesthesiol Clin* 2014;32:1–23.
 121. Cohen-Salmon D. Perioperative psychobehavioural changes in children. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:289–300.
 122. Keaney A, Diviney D, Harte S, Lyons B. Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2004;14:866–70.
 123. McGraw T. Preparing children for the operating room: psychological issues. *Can J Anaesth* 1994;41:1094–103.
 124. Rhondali O, Villeneuve E, Queyrel G, Delorme M, Vischoff D, Saindon S, et al. Fast-track recovery after day case surgery. *Paediatr Anaesth* 2015;25:1007–12.
 125. Ortiz AC, Atallah AN, Matos D, da Silva EMK. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane database Syst Rev* 2014;CD009015.
 126. Fleisher LA. Riesgo de la anestesia. In: Miller. *Anestesia*. 2005. page 893–920.
 127. Sanabria P, Pérez E, Jiménez E, Palomero MA, Goldman L, Gilsanz F, et al. Exposición laboral al óxido nitroso y sevoflurano durante la anestesia en pediatría: evaluación de un dispositivo de extracción de gases anestésicos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53:618–25.
 128. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti D V, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a ‘gold standard’? *Anesth Analg* 1997;85:783–8.
 129. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293–7.
 130. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990;41:139–50.
 131. Aldrete JA. Criterios para dar de alta. El puntaje de recuperación post anestésica.

- Rev Col Anest 1996;24:305–12.
132. McCullagh P, Nelder J. Generalized Linear Models. Chapman & Hall/CRC; 1989.
 133. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [Internet]. [access 2017 Apr 15]. Available from: <https://www.r-project.org/>
 134. Somaini M, Engelhardt T, Fumagalli R, Ingelmo PM. Emergence delirium or pain after anaesthesia--how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies. *Br J Anaesth* 2016;116:377–83.
 135. Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ, et al. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2013;23:309–15.
 136. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:63–8.
 137. Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, Cote CJ, Davis PJ, Dinner M, et al. Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology* 1992;76:373–8.
 138. Taylor RH, Lerman J. Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth* 1992;39:6–13.
 139. Nordmann GR, Read JA, Sale SM, Stoddart PA, Wolf AR. Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: effect of anaesthetic duration. *Br J Anaesth* 2006;96:779–85.
 140. Sale SM, Read JA, Stoddart PA, Wolf AR. Prospective comparison of sevoflurane and desflurane in formerly premature infants undergoing inguinal herniotomy. *Br J Anaesth* 2006;96:774–8.
 141. Lerman J, Hammer GB, Verghese S, Ehlers M, Khalil SN, Betts E, et al. Airway responses to desflurane during maintenance of anesthesia and recovery in children with laryngeal mask airways. *Paediatr Anaesth* 2010;20:495–505.

142. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002;12:442–7.
143. Yoo J-B, Kim M-J, Cho S-H, Shin Y-J, Kim N-C. The effects of pre-operative visual information and parental presence intervention on anxiety, delirium, and pain of post-operative pediatric patients in PACU. *J Korean Acad Nurs* 2012;42:333–41.
144. Patel A, Schieble T, Davidson M, Tran MCJ, Schoenberg C, Delphin E, et al. Distraction with a hand-held video game reduces pediatric preoperative anxiety. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1019–27.
145. Vagnoli L, Caprilli S, Robiglio A, Messeri A. Clown doctors as a treatment for preoperative anxiety in children: a randomized, prospective study. *Pediatrics* 2005;116:e563–7.
146. Cameron JA, Bond MJ, Pointer SC. Reducing the anxiety of children undergoing surgery: parental presence during anaesthetic induction. *J Paediatr Child Health* 1996;32:51–6.
147. Hannallah RS, Rosales JK. Experience with parents' presence during anaesthesia induction in children. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:286–9.
148. Astuto M, Rosano G, Rizzo G, Disma N, Raciti L, Sciuto O. Preoperative parental information and parents' presence at induction of anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:461–5.
149. Ansermino JM, Than M, Swallow PD. Pre-operative blood tests in children undergoing plastic surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:175–8.
150. Mallick MS. Is routine pre-operative blood testing in children necessary? *Saudi Med J* 2006;27:1831–4.
151. Meneghini L, Zadra N, Zanette G, Baiocchi M, Giusti F. The usefulness of routine preoperative laboratory tests for one-day surgery in healthy children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:11–5.
152. Bryson GL, Wyand A, Bragg PR. Preoperative testing is inconsistent with published guidelines and rarely changes management. *Can J Anaesth* 2006;53:236–41.

153. Roy WL, Lerman J, McIntyre BG. Is preoperative haemoglobin testing justified in children undergoing minor elective surgery? *Can J Anaesth* 1991;38:700–3.
154. Johnson RK, Mortimer AJ. Routine pre-operative blood testing: is it necessary? *Anaesthesia* 2002;57:914–7.
155. de Josemaria B, Galvez I, Reinoso-Barbero F. Ultrasound guidance in pediatric regional anesthesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:170–9.
156. Segura Grau E, Reinoso-Barbero F. Bloqueo interescalénico ecoguiado: ventajas en pediatría. *Rev la Soc Española del Dolor* 2009;16:29–31.
157. Fortier MA, Tan ET, Mayes LC, Wahi A, Rosenbaum A, Strom S, et al. Ethnicity and parental report of postoperative behavioral changes in children. *Paediatr Anaesth* 2013;23:422–8.
158. Brambrink AM, Back SA, Riddle A, Gong X, Moravec MD, Dissen GA, et al. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain. *Ann Neurol* 2012;72:525–35.
159. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Martin LD, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2012;116:372–84.
160. Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L, Olney J, Brambrink A. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Br J Anaesth* 2013;110 Suppl:i29–38.
161. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876–82.
162. Wagner M, Ryu YK, Smith SC, Patel P, Mintz CD. Review: effects of anesthetics on brain circuit formation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:358–62.
163. Zou X, Liu F, Zhang X, Patterson TA, Callicott R, Liu S, et al. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:592–7.
164. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and Brain

- Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics* 2015;136:e1-12.
165. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:239–50.
166. Sun LS, Li G, Miller TLK, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* 2016;315:2312–20.
167. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio: Harcourt Assessment Inc; 2006.

8 ANEXOS

ANEXO I. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Jesús Frías Iniesta, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Servicio de Anestesia Hospital Infantil** para que se realice el estudio titulado **“ENSAYO CLÍNICO PARA COMPARAR LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS ANESTESIA CON SEVOFLURANO Y DESFLURANO EN CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA”**, código del protocolo: **Sevo-Des-2015-01**, Versión 1.0 de 5 Junio 2015, Hoja de Información al Padres/Consentimiento Informado: Versión 1.1 de Julio 2015, Número EudraCT: **2015-002399-25**, código HULP: **4451**,

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por la investigadora Elena Fernández Dueñas de la Unidad de Dolor Infantil del Hospital Infantil Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 de Julio de 2015

Firmado:
D. Jesús Frías Iniesta



Estudio titulado: "ENSAYO CLÍNICO PARA COMPARAR LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS ANESTESIA CON SEVOFLURANO Y DESFLURANO EN CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA".

Promotor: Servicio de Anestesia Hospital Infantil Código de Promotor: Sevo-Des-2015-01 Código HULP: 4451

D^a Rosario Madero Jarabo, Secretaria del
Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario "La Paz" de Madrid,

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 18 de junio de 2015, acta **12/2015**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid –para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC del Hospital La Paz, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

4º La composición actual del CEIC del Hospital La Paz es la siguiente:



Dra. Almudena Castro Conde, Presidenta del CEIC del HULP
Dr. Jesús Frías Iniesta, Jefe de Servicio de Farmacología Clínica, Vicepresidente
D^a Rosario Madero Jarabo, Adjunto de Bioestadística, Secretaria
Dr. Mario Arancón Monge, Médico de Atención Primaria, Vocal
Dr. Fernando Cabañas González, Investigador de IdiPAZ, Vocal
Dra. Julia López Díaz, Médico Adjunto de Medicina Intensiva, Vocal
Dr. Antonio Buño Soto, Jefe de Servicio del Laboratorio de Urgencias, Vocal
Dra. Nuria Rodríguez Salas, Médico Adjunto de Oncología, Vocal
Dra. Elena García Higuera, Médico Adjunto de Anestesia, Vocal
Dr. Alejandro Balsa Criado, Jefe de Sección de Reumatología, Vocal
D. Filiberto Chuliá, Abogado, Jefe de Servicio, Asesoría Jurídica, Vocal
Dra. Elena Villamañán, Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia, Vocal
Dr. Jaime Fernández-Bujarrabal, Médico Adjunto de Neumología, Vocal
Dr. Luis Asensio Prianes, Médico Adjunto de Cirugía General
Dr. Pedro Herranz Pinto, Jefe de Servicio de Dermatología, Vocal
D^a Filomena Trocoli González, Enfermera Supervisora de Nefrología
Dr. Ramón Usandizaga Elió, Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia, Vocal
Dr. Ángel Robles Marhuenda, Médico Adjunto de Medicina Interna, Vocal
Dr. Ignacio Bernardino de la Serna, Médico Adjunto de Medicina Interna, Vocal
Dra. Concepción Prados Sánchez, Jefe de Sección de Neumología, Vocal
Dr. Carlos Lahoz Rallo, Médico Adjunto de Medicina Interna, Vocal
Dra. Miriam Romero Portales, Médico Adjunto de Gastroenterología, Vocal
D^a Evangelina Garrido García, Miembro ajeno y representante de los pacientes, Vocal
Dra. Nora Butta Coll. Investigadora de IdiPAZ, Vocal
Dra. Rosa Villanueva Peña, Médico Adjunto de Psiquiatría, Vocal

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 18 de junio de 2015

Fdo: Rosario Madero Jarabo

ANEXO II. Resolución de la AEMPS

 MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO	 agencia española de medicamentos y productos sanitarios	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO Área de Ensayos Clínicos
DESTINATARIO	Servicio de Anestesia Infantil Hospital Universitario La Paz PASEO DE LA CASTELLANA 261, EDIF MATERNIDAD 2DA PLANTA. UCICEC 28046 MADRID (España)	
REFERENCIA: MUH/AEC		
ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO N° EUDRACT 2015-002399-25		
Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado ENSAYO CLINICO PARA COMPARAR LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS ANESTESIA CON SEVOFLURANO Y DESFLURANO EN CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA, N° EudraCT: 2015-002399-25.		
El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.		
Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Fecha de la firma: 04/11/2015		Localizador: TSGVBNR846
Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS		
CORREO ELECTRÓNICO smhaem@aemps.es	Página 1 de 3	C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8 28022 MADRID Tel.: 918225073 Fax: 918225043



Referencia: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº
EUDRACT 2015-002399-25

DESTINATARIO: Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz
PASEO DE LA CASTELLANA 261, EDIF MATERNIDAD 2DA PLANTA.
UCICEC
28046 MADRID (España)

Vista la solicitud formulada por Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz para la realización del ensayo clínico número 2015-002399-25, titulado ENSAYO CLINICO PARA COMPARAR LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS ANESTESIA CON SEVOFLURANO Y DESFLURANO EN CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA, código de protocolo del promotor Sevo-Des-2015-01, cuyo promotor es Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz se emite resolución a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 31/07/2015, solicita la autorización de este ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 26/08/2015 se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

TERCERO: Con fecha 04/11/2015 han tenido entrada en la AEMPS el dictamen favorable del CEIC de referencia y la conformidad de la dirección del centro participante incluido en el dictamen favorable del CEIC.

A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO

Único.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales,

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: TSGVSNR846

Fecha de la firma: 04/11/2015

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



administrativas y de orden social; Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2015-002399-25.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: TSGVSNR846

Fecha de la firma: 04/11/2015

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

ANEXO III. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Nº Paciente

PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CODIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

ENSAYO CLÍNICO PARA COMPARAR LA INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS
DE LA AGITACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS
ANESTESIA CON SEVOFLURANO Y DESFLURANO EN CIRUGÍA MAYOR
AMBULATORIA

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

INFORMACION CONFIDENCIAL

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR ESTE CUADERNILLO

- Como nombre del voluntario, solamente deben figurar las tres iniciales: la primera del nombre y de los dos apellidos, aunque sean compuestos.
- Cada vez que se realice una corrección se debe poner la fecha y las iniciales del investigador que la realiza.
- Por favor, compruebe que las hojas de recogida de datos están completas y firmadas.
- La información contenida en este cuadernillo es confidencial.

INVESTIGADOR:

FECHA:

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

Para incluir al paciente en el estudio es preciso haber marcado todas las casillas de las zonas sombreadas en gris:

Criterios de inclusión	SÍ	NO
1. Pacientes de 1 a 10 años		
2. Riesgo anestésico ASA I ó II		
3. Programados para procedimientos de cirugía mayor ambulatoria pediátrica		
4. Ayunas de 6 horas para alimentos sólidos y fórmulas regulares, de 4 horas para leche materna, y de 2 horas para agua		
5. Consentimiento por escrito firmado por los padres ó representantes legales para participar en el estudio		
Criterios de exclusión	SÍ	NO
1. Pacientes con infección de vías respiratorias y afectación sistémica (fiebre, broncoespasmo) que ponga en riesgo el procedimiento anestésico.		
2. Pacientes con alteraciones psicológicas ó del comportamiento.		
3. Pacientes con alteraciones neurológicas.		
4. Pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).		
5. Necesidad de ventilación mecánica tras el procedimiento.		
6. Cirugía urgente.		

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

ANTECEDENTES PERSONALES

Fecha de nacimiento:

Sexo: Hombre ☐ Mujer ☐

Raza (Caucásico, Oriental, Negro):

Diagnósticos personales (Orden cronológico) :

EXPLORACION FÍSICA

Peso (Kg):

Talla (cm):

IMC:

TRATAMIENTO ACTUAL

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	Dosis diaria	Fecha inicio	Fecha fin

VISITA INCLUSIÓN

Fecha:

--	--	--	--	--	--	--	--

Hora:

--	--	--	--

¿Existen alteraciones clínicamente relevantes?

SI ☐ NO ☐

Especificar

TELÉFONO DE PADRES/REPRESENTANTES LEGALES:

.....

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

RANDOMIZACIÓN

GRUPO SEVOFLURANO	GRUPO DESFLURANO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DATOS DEL PERIODO PREOPERATORIO:

1. Estado de **ansiedad preoperatoria** del niño antes de pasar a quirófano: puntuación en escala de ansiedad preoperatoria de Yale modificada (m-YPAS).

Actividades

1. Mira a su alrededor, curioso, juega con los juguetes, lee (u otro comportamiento apropiado para la edad); se mueve en sala preanestésica/sala de tratamiento para coger los juguetes o ir hacia sus familiares, puede moverse en dirección al equipo de la sala quirúrgica. **0,25**
2. No explora o juega, puede mirar para abajo, mueve mucho las manos, o se chupa el pulgar (sábana); puede sentarse cerca de los familiares mientras juega o el juego tiene una característica claramente maníaca. **0,50**
3. Se mueve entre el juguete y sus familiares, con movimientos no provenientes de actividades; movimientos o juegos frenéticos/agitados; contorsiones, se mueve en la mesa; puede empujar la máscara o agarrar a sus familiares. **0,75**
4. Activamente trata de escapar, empuja con los pies y brazos, puede mover todo el cuerpo; en la sala de espera, corre desorientado, no mira sus juguetes, no quiere separarse de sus familiares, los agarra desesperadamente. **1,00**

Vocalización

1. Lee (vocalización no adecuada para la actividad), pregunta, hace comentarios, balbucea, se ríe, responde rápidamente a las preguntas, pero generalmente se queda callado; niño muy pequeño para hablar en situaciones sociales o muy absorto en el juego para responder. **0,17**
2. Responde a los adultos pero susurra, "conversación de bebé, "solamente mueve la cabeza. **0,33**
3. Quieto, ningún sonido o repuesta para los adultos. **0,50**
4. Llorón, gime, gruñe, llora en silencio. **0,67**
5. Está llorando o puede gritar "¡no!" **0,83**
6. Llanto, grito alto y sostenido (audible a través de la máscara). **1,00**

Expresividad emocional

1. Visiblemente feliz, sonriente o concentrado en el juego. **0,25**
2. Neutro, sin expresión visible en la cara. **0,50**
3. Se ve preocupado (triste) a asustado, triste, preocupado o con los ojos llenos de lágrimas. **0,75**
4. Angustiado, llorando, extremadamente descontrolado, puede estar con los ojos bien abiertos. **1,00**

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

Estado de alerta aparente

1. Alerta, mira alrededor ocasionalmente, se da cuenta o acompaña lo que el anesthesiologo hace (puede estar relajado). **0,25**
2. Retraído, se sienta con calma y en silencio, puede chuparse el pulgar o su cara puede estar parecida a la de un adulto. **0,50**
3. Atento, mira rápidamente alrededor, podrá asustarse con ruidos, ojos bien abiertos, cuerpo tenso. **0,75**
4. Lloro de pánico, puede llorar o no aceptar a los demás, gira el cuerpo. **1,00**

Interacción con los familiares

1. Se divierte absorto, se sienta centrado o involucrado en un comportamiento apropiado para la edad y no necesita a los familiares; puede interactuar con los familiares, si ellos inician la interacción. **0,25**
2. Busca contacto con los familiares (se les aproxima y conversa con los familiares que hasta ese momento estuvieron en silencio), busca y acepta la comodidad, puede apoyarse en los familiares. **0,50**
3. Mira a los familiares en silencio, aparentemente observa las acciones, no busca contacto ni comodidad, lo acepta si se lo ofrecen o se agarra a sus familiares. **0,75**
4. Mantiene a los familiares a una cierta distancia o podrá retirarse activamente de la presencia de los padres, podrá empujarlos o agarrarse desesperadamente de ellos y no dejar que se vayan. **1,00**

El mejor comportamiento observado en cada una de las cinco categorías es la puntuación para esa categoría. Cada área tiene un número diferente de elementos (cuatro o seis). La puntuación de cada categoría se suma a las demás y se multiplica por 20. El umbral para considerar a los pacientes con ansiedad es > 30.

2. Premedicación: SÍ ☐ / NO ☐

3. Cirugía:

- herniorrafia inguinal uni/bilateral
- herniorrafia umbilical
- orquidopexia
- fimosis
- prepucioplastia
- hidrocele
- otra cirugía:

4 Comportamiento del niño al separarse de los padres y al comienzo de la inducción anestésica:

Calmado y cooperativo	Ansioso ó lloroso	Agitado ó no cooperativo
-----------------------	-------------------	--------------------------

DATOS DEL PERIODO INTRAOPERATORIO:

1. Inducción:

2. Mantenimiento:

3. Anestesia regional: Si (indicar tipo y dosis)
No (indicar la causa)

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

4. Medicación anestésica concomitante:
5. Duración (minutos) de la intervención quirúrgica:
6. Tiempo en despertar (desde que se suspende el inhalatorio utilizado, hasta apertura ocular o hasta que se mueve conscientemente):
7. Incidencias intraoperatorias:
 - laringoespasma
 - broncoespasma
 - tos
 - bradicardia (FC menor de 20% de frecuencia basal)
 - otras:

DATOS DEL PERIODO POSTOPERATORIO (a rellenar por la enfermera responsable de la URPA):

1. Hora de ingreso en URPA:
2. Evaluación de la **agitación postoperatoria** mediante la puntuación de la siguiente escala, a los 5 min y 15 min de estancia en URPA:

Nota: si el niño está durmiendo en esos intervalos, se pone "dormido"

						TOTAL	
						5 min	15 min
El niño establece contacto con el cuidador	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
Las acciones del niño son con un propósito	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
El niño está alerta con su entorno	Nada (4)	Muy poco (3)	Un poco (2)	Mucho (1)	Extremo (0)		
El niño está inquieto	Extremo (4)	Mucho (3)	Un poco (2)	Muy poco (1)	Nada (0)		
El niño está inconsolable	Extremo (4)	Mucho (3)	Un poco (2)	Muy poco (1)	Nada (0)		

3. ¿Necesidad de medicación para la agitación (ej. ketamina, midazolam, etc) u otra intervención (ej. sujeción mecánica)?

Sí ☐ - Indique cual: / No ☐

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

4. Duración de la agitación:

Menos de 5 min. ☐ / Más de 5 min. ☐

5. Necesidad de medicación analgésica:

Sí ☐- Indique cual:..... / No ☐

6. Evaluación del dolor postoperatorio mediante:

6.1. En pacientes no colaboradores, la puntuación en la escala FLACC según el comportamiento:

	0	1	2
Cara	Cara relajada, expresión neutra	Arruga la nariz	Mandíbula tensa
Piernas	Relajadas	Inquietas	Golpea con los pies
Actividad	Acostado y quieto	Se dobla sobre el abdomen encogiéndose las piernas	Rígido
Llanto	No llora	Se queja, gime	Llanto fuerte
Capacidad de consuelo	Satisfecho	Puede distraerse	Dificultad para consolarlo

La puntuación total oscila entre 0-10: 0 no dolor; 1-2: dolor leve; 3-5: dolor moderado; 6-8: dolor intenso; 9-10: máximo dolor imaginable.

6.2. En pacientes colaboradores la escala de dolor de cara (FPS):



Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

7. Hora de alta de URPA:

Nota: Se dará el alta de URPA cuando la puntuación en test de recuperación postanestésica de Aldrete sea mayor o igual a 9:

Características		Puntos
Actividad	Mueve 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
	Mueve 2 extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
	Incapaz de mover extremidades	0
Respiración	Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
	Disnea o limitación a la respiración	1
	Apnea	0
Circulación	Presión arterial \leq 20% del nivel preanestésico	2
	Presión arterial 20 – 49% del nivel preanestésico	1
	Presión arterial \geq 50% del nivel preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂)	Mantiene SaO ₂ > 92% con aire ambiente	2
	Necesita O ₂ para mantener SaO ₂ > 90%	1
	SaO ₂ < 90% con O ₂ suplementario	0

8. Anotar si se producen otras incidencias en URPA:

Náuseas y/o vómitos, sangrado, otras:

LLAMADA TELEFÓNICA A LAS 24 HORAS DE LA INTERVENCIÓN:

1. ¿Ha notado cambios en el comportamiento del niño?:

.....

2. ¿Ha presentado alguna incidencia o acontecimiento adverso?:

.....

3. ¿Qué les pareció la experiencia perioperatoria?

Muy buena ☐ Buena ☐ Regular ☐ Mala ☐

4. ¿Qué aspecto les gustó menos? ¿Alguna sugerencia?

.....

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

VALORACION DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

¿Presentó el paciente algún acontecimiento adverso? (Táchese lo que proceda)

SI	NO

ACONTECIMIENTO ADVERSO	INICIO		FINAL		INTENSIDAD (1)	RELACION CAUSAL (2)	NATURALEZA (3)	ACTITUD (4)
	Fecha	Hora	Fecha	Hora				

- (1) Leve, moderada y severa.
(2) Definida, probable, posible, condicional, no relacionada.
(3) Grave / no grave. Inesperada / esperada.
(4) Si se necesita tratamiento concomitante, se debe anotar en la tabla siguiente.

¿Ha completado el paciente el estudio?

SI	NO

(Táchese lo que proceda)

En caso de no haber completado el estudio, anotar las causas y la fecha de abandono o retirada:

Fecha	CAUSA de Abandono/Retirada

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

Fecha de Finalización del estudio (Día/Mes/ Año):

El investigador principal certifica que ha examinado cada página de este cuadernillo y que la información contenida es una reproducción completa y veraz de los datos del sujeto, que el estudio se ha realizado de acuerdo con el protocolo, y que antes de empezar el estudio todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Firma del investigador principal:

Fecha:

ANEXO IV. Hoja de información para padres

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES O REPRESENTANTES LEGALES

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico para comparar la incidencia y características de la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos tras anestesia con sevoflurano y desflurano en cirugía mayor ambulatoria.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: Sevo-Des-2015-01

Versión 3.0, 13 Febrero 2017

CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

PROMOTOR: Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Elena Fernández Dueñas. Tlf: 912071206

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se invita a su hijo/a a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Igualmente, se respetarán los principios establecidos en la Ley de Investigación Biomédica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo/a participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Es importante que sepa que en este estudio no se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación cuyos efectos no sean conocidos. La dosis iniciales y de mantenimiento del fármaco que se le va a administrar se calculará en función de las recomendaciones actuales de la práctica clínica habitual.

También deseamos comunicarle que este trabajo surge como una iniciativa particular de médicos del Servicio de Anestesia Infantil del HULP, por lo que todo el trabajo adicional que ocasione este estudio a los investigadores se llevará a cabo sin recibir compensación económica alguna.

A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

¿POR QUÉ ES NECESARIO ESTE ESTUDIO?

Para poder realizar el procedimiento quirúrgico para el que su hijo está programado, se precisa de anestesia general. Esta puede realizarse con varios anestésicos inhalatorios (ó gases), en nuestro hospital tenemos disponibles dos: sevoflurano y desflurano.

Uno de los efectos secundarios de estos anestésicos es la llamada “agitación postoperatoria”, una alteración del comportamiento que incluye el llanto, la excitación, delirio y desorientación. Normalmente cede sola, sin tener que tratarla, y dura poco tiempo, pero puede provocar autolesiones en el niño, retirada de vías, retraso en el alta de la Unidad de Recuperación Post-Anestésica, y mayor supervisión por parte de la enfermera responsable. Según algunos artículos ocurre en hasta un 80% de los niños sometidos a una anestesia.

Sin embargo, no está clara cual es la causa exacta de este efecto secundario, ni cual es el tratamiento más adecuado, ni con cual anestésico es más frecuente que ocurra. Por ello, hemos diseñado este estudio para estudiar este efecto y ver con cual de los dos anestésicos es más frecuente e importante la agitación.

¿QUÉ LE PASARÁ SI DECIDE NO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede rechazar participar en este estudio o bien interrumpir su participación en él, en cualquier momento. Esto no supondrá una pérdida de los beneficios a los que tenía derecho antes de incorporarse al estudio. Sin embargo, el médico del estudio o el promotor del mismo pueden suspender este estudio o su participación en él, sin solicitar su consentimiento para ello.

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS DEBEN REUNIR LOS PACIENTES PARA PODER PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Su hijo podrá participar en el estudio si: tiene de 1 mes a 18 años, tiene un riesgo anestésico clasificado como ASA I ó II, esta programado para un procedimiento de cirugía mayor ambulatoria pediátrica y cumple el periodo de ayunas establecido.

En este estudio participa el Servicio de Anestesia Infantil, y se estima que participen aproximadamente 200 pacientes.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE VAN A SEGUIR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted decide participar en el estudio, previo a la entrada a quirófano del niño, se comprobarán los datos del preoperatorio, se le realizará una breve historia clínica y una exploración física, y se le asignará a uno de los dos grupos de estudio:

- Grupo Sevoflurano: Tras la inducción anestésica, el mantenimiento de la anestesia se realizará con el gas sevoflurano.
- Grupo Desflurano: Tras la inducción anestésica, el mantenimiento de la anestesia se realizará con el gas desflurano.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS Y RIESGOS POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo, pues se trata de analizar un efecto secundario que se sabe producen ambos gases anestésicos. Los resultados del estudio podrían beneficiar en un futuro a pacientes que vayan a ser sometidos a una de las dos técnicas anestésicas, y ayudar a comprender mejor el fenómeno de la agitación para poder prevenirlo.

Los riesgos generales que tiene este procedimiento son los riesgos de una anestesia general (en el consentimiento informado de la anestesia): náuseas y vómitos, ronquera y molestias en la garganta, retraso en el despertar, problemas respiratorios (sobre todo si vienen con un proceso catarral en curso o reciente), regurgitación o vómito del contenido gástrico al aparato respiratorio (sobre todo si el paciente no ha guardado el ayuno establecido), y otros riesgos relacionados con las técnicas anestésicas y secundarias a la metodología empleada. Afortunadamente, el riesgo de complicaciones graves es muy poco frecuente.

PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados del estudio se harán públicos, según alguno de los cauces aceptados por la comunidad científica, manteniendo en todo caso la confidencialidad y derechos de los participantes.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si Ud precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el Investigador principal del proyecto, la Dra. Fernández Dueñas, del Servicio de Anestesia Infantil, en el teléfono 912071206.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico para comparar la incidencia y características de la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos tras anestesia con sevoflurano y desflurano en cirugía mayor ambulatoria.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: Versión 3.0. 13 Febrero 2017.

CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

PROMOTOR: Servicio de Anestesia y Cuidados Críticos Quirúrgicos. Hospital Infantil La Paz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Fernández Dueñas. Tlf: 912071206.

Yo..... (nombre y apellidos) en calidad de (relación con el participante) de..... (nombre y apellidos del participante)

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico
 He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
 He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria
 Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del ensayo clínico:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que este repercuta en sus cuidados médicos

Presto mi conformidad para que.....(nombre del participante) participe en este ensayo clínico.

Y doy mi consentimiento para el acceso a los datos y utilización de los mismos en las condiciones detalladas en la Hoja de Información del ensayo clínico.

Firma del padre/tutor legal:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

ANEXO V. Hoja de información para el menor maduro

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL MENOR MADURO (12-17 AÑOS)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico para comparar la incidencia y características de la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos tras anestesia con sevoflurano y desflurano en cirugía mayor ambulatoria.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: Versión 2.0, 13 Febrero 2017

CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

PROMOTOR: Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Elena Fernández Dueñas. Tlf: 912071206

INTRODUCCION

Nos dirigimos a tí para informarte sobre un estudio de investigación en el que se te invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Igualmente, se respetarán los principios establecidos en la Ley de Investigación Biomédica.

Nuestra intención es tan solo que recibas la información correcta y suficiente para que puedas evaluar y juzgar si quieres o no participar en este estudio. Para ello lee esta hoja informativa con atención y nosotros te aclararemos las dudas que te puedan surgir después de la explicación. Además, puedes consultar con las personas que consideres oportuno. Es importante que sepas que en este estudio no se te va a someter a un nuevo tratamiento con un medicamento cuyos efectos no sean conocidos. Las dosis del fármaco que se te va a administrar se calculará en función de las recomendaciones actuales de la práctica clínica habitual.

También deseamos comunicarte que este trabajo surge como una iniciativa particular de médicos del Servicio de Anestesia Infantil del HULP, por lo que todo el trabajo adicional que ocasione este estudio a los investigadores se llevará a cabo sin recibir compensación económica alguna.

A continuación te informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

¿POR QUÉ ES NECESARIO ESTE ESTUDIO?

Para poder realizar el procedimiento quirúrgico para el que estás programado, se precisa de anestesia general. Esta puede realizarse con varios anestésicos inhalatorios (ó gases), en nuestro hospital tenemos disponibles dos: sevoflurano y desflurano.

Uno de los efectos secundarios de estos anestésicos es la llamada “agitación postoperatoria”, es una alteración del comportamiento que incluye el llanto, la excitación, delirio y desorientación. Normalmente cede sola, sin tener que tratarla, y dura poco tiempo, pero puede provocar autolesiones, como retirada de las vías, retraso en el alta, y mayor supervisión por parte de la enfermera responsable. Según algunos artículos ocurre en hasta un 80% de los niños sometidos a una anestesia.

Sin embargo, no está clara cual es la causa exacta de este efecto secundario, ni cual es el tratamiento más adecuado, ni con cual anestésico es más frecuente que ocurra. Por ello, hemos diseñado este estudio para estudiar este efecto y ver con cual de los dos anestésicos es más frecuente e importante la agitación.

¿QUÉ TE PASARÁ SI DECIDES NO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria. Puedes rechazar participar en este estudio o bien interrumpir tu participación en él, en cualquier momento. Esto **no supondrá una pérdida de los beneficios a los que tenías derecho antes de incorporarte al estudio**. Sin embargo, el médico del estudio o el promotor del mismo pueden suspender este estudio o tu participación en él, sin solicitar tu consentimiento para ello.

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS DEBEN REUNIR LOS PACIENTES PARA PODER PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Podrás participar en este estudio si: tienes entre 1 mes y 18 años de edad, tienes un riesgo anestésico clasificado como ASA I ó II (es la evaluación pre-anestésica que te hacen), estás programado para un procedimiento de cirugía mayor ambulatoria pediátrica y cumple el periodo de ayunas establecido.

En este estudio participa el Servicio de Anestesia Infantil, y se estima que participen aproximadamente 200 pacientes.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE VAN A SEGUIR EN ESTE ESTUDIO?

Si decides participar en el estudio, previo a la entrada a quirófano, se comprobarán los datos del preoperatorio, se te realizará una breve historia clínica y una exploración física, y se te asignará a uno de los dos grupos de estudio:

- Grupo Sevoflurano: Tras la inducción anestésica, el mantenimiento de la anestesia se realizará con el gas sevoflurano.
- Grupo Desflurano: Tras la inducción anestésica, el mantenimiento de la anestesia se realizará con el gas desflurano.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS Y RIESGOS POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Es posible que de tu participación en este estudio no obtengas un beneficio directo, pues se trata de analizar un efecto secundario que se sabe producen ambos gases anestésicos. Los resultados del estudio podrían beneficiar en un futuro a pacientes que vayan a ser sometidos a una de las dos técnicas anestésicas, y ayudar a comprender mejor el fenómeno de la agitación para poder prevenirlo.

Los riesgos generales que tiene este procedimiento son los riesgos de una anestesia general (en el consentimiento informado de la anestesia): náuseas y vómitos, ronquera y molestias en la garganta, retraso en el despertar, problemas respiratorios (sobre todo si vienen con un proceso catarral en curso o reciente), regurgitación o vómito del contenido gástrico al aparato respiratorio (sobre todo si el paciente no ha guardado el ayuno establecido), y otros riesgos relacionados con las técnicas anestésicas y secundarias a la metodología empleada. Afortunadamente, el riesgo de complicaciones graves es muy poco frecuente.

PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados del estudio se harán públicos, según alguno de los cauces aceptados por la comunidad científica, manteniendo en todo caso la confidencialidad y derechos de los participantes.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, tú puedes ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberás dirigirte a tu médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo tu médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos contigo y con tu historia clínica. Por lo tanto, tu identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que te pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a tu información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si necesitas mayor información sobre este estudio puedes contactar con el Investigador principal del proyecto, la Dra. Fernández Dueñas, del Servicio de Anestesia Infantil, en el teléfono 912071206.

Servicio de Anestesia Infantil. Hospital Universitario La Paz.
 PROTOCOLO: Sevo-Des-2015-01
 CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

ASENTIMIENTO DE PACIENTE MENOR MADURO (12-17 AÑOS)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico para comparar la incidencia y características de la agitación postoperatoria en pacientes pediátricos tras anestesia con sevoflurano y desflurano en cirugía mayor ambulatoria.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: Versión 2.0. 13 Febrero 2017.

CÓDIGO EUDRA-CT: 2015-002399-25

PROMOTOR: Servicio de Anestesia y Cuidados Críticos Quirúrgicos. Hospital Infantil La Paz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Fernández Dueñas. Tlf: 912071206.

Yo.....(nombre y apellidos)

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico
 He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
 He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico

Comprendo que mi participación es voluntaria
 Comprendo que puedo retirarme del ensayo clínico:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que este repercuta en sus cuidados médicos

Presto mi conformidad para participar en este ensayo clínico.

Y doy mi consentimiento para el acceso a los datos y utilización de los mismos en las condiciones detalladas en la Hoja de Información del ensayo clínico.

Firma del menor maduro:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Firma de los padres/representantes:

Nombre:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.